

Pharmakokinetische Untersuchungen von Tobramycin bei Frühgeborenen

Entwicklung eines einfachen Nomogramms
zur individuellen Dosisanpassung

Silvia König

Disbui. München

1988



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41555215_0002

Aus der Dr. von Hauner'schen Kinder-Klinik der Universität München

Vorstand: Prof. Dr. med. H. B. Hadorn

Pharmakokinetische Untersuchungen von Tobramycin
bei Frühgeborenen.

Entwicklung eines einfachen Nomogramms zur individuellen
Dosisanpassung.

Dissertation

zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin

an der Medizinischen Fakultät der

Ludwig-Maximilian-Universität zu München

vorgelegt von

Silvia König

aus

Darmstadt

Jahr

1988

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. R. Roos

.....

Mitberichterstatter: Prof. Dr. H.-B. Hadorn

.....

Mitbetreuung durch den
promovierten Mitarbeiter:

Dekan: Prof. Dr. W. Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 19.05.1988

Gliederung

A	Einleitung	1
B	Fragestellungen dieser Arbeit	4
I	Einfluß verschiedener Faktoren auf Tobramycinspiegel bei Frühgeborenen	4
II	Dosierung von Tobramycin bei Frühgeborenen	4
III	Ist Therapeutic Drug Monitoring bei Frühgeborenen unter Aminoglykosidtherapie nötig?	4
IV	Ist ein vereinfachtes Dosis-Nomogramm für Frühgeborene unter Aminoglykosidtherapie möglich?	4
C	Patienten und Methodik	5
I	Gruppeneinteilung	5
II	Patiententabellen	6
III	Dosierung von Tobramycin	9
	1. Dosis und Dosisintervall	
	2. Angestrebter Normalbereich der Serumspiegel	
IV	Methodik	12
	1. Spiegelbestimmungen	
	a) kinetische Nephelometrie	
	b) Agar-Diffusionstest	
	i) Herstellung der Agar-Platten	
	ii) Herstellung der Standardlösung	
	iii) Vorbereitung der Platten	
	iv) Auswertung	
D	Ergebnisse	14
I	Vergleich der Methoden: kinetische Nephelometrie gegen Agar-Diffusionstest	14
II	Signifikanzberechnung	16
III	Diagramme zum Einfluß verschiedener Faktoren auf Tobramycinspiegel bei Frühgeborenen	17
	1. Einfluß von Geburtsgewicht bzw. Schwangerschaftswochen auf Tobramycinspiegel (D 1-4)	
	2. Einfluß der Behandlungsdauer auf Tobramycinspiegel (D 5-11)	
	3. Einfluß der Gewichtsperzentile auf Tobramycinspiegel (D 12-16)	

4. Einfluß des chronologischen Alters versus Beginn der Therapie auf Tobramycinspiegel (D 17-23)
5. Einfluß von Kreatinin im Serum auf Tobramycinspiegel (D 24-26)
6. Einfluß der Urinausscheidung auf Tobramycinspiegel (D 27-31)
7. Einfluß von Ödemen auf Tobramycinspiegel (D 32-36)

E	Diskussion	53
I	Methodik und Aussagekraft des Agar-Diffusions-tests	53
II	Übersicht über die in der Literatur angegebenen Dosierungen von Tobramycin/Gentamicin	54
III	Probleme der Aminoglykosidtoxizität bei Frühgeborenen	55
IV	Auswertung der Diagramme 1 - 36	58
	1. Einfluß von Geburtsgewicht bzw. Schwangerschaftswochen auf Tobramycinspiegel	
	2. Einfluß der Behandlungsdauer auf Tobramycinspiegel	
	3. Einfluß der Gewichtssperzentile auf Tobramycinspiegel	
	4. Einfluß des chronologischen Alters versus Beginn der Therapie auf Tobramycinspiegel	
	5. Einfluß von Kreatinin im Serum auf Tobramycinspiegel	
	6. Einfluß der Urinausscheidung auf Tobramycinspiegel	
	7. Einfluß von Ödemen auf Tobramycinspiegel	
V	Beantwortung der Fragen unter B II und B III	61
VI	Dosis-Nomogramm mit Gebrauchsanleitung	62
F	Zusammenfassung der Ergebnisse	69
G	Schlußfolgerungen	70
H	Liste der Tabellen	71
I	Liste der Abbildungen	72
J	Liste der Abkürzungen	73
K	Bibliographie	I - VI

A Einleitung

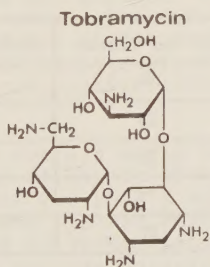
Mit der 1942 gelungenen Isolierung des Streptothricin durch Waksman und Woodroff begann die Entwicklung der Aminoglykosid-Antibiotika. Ihr Wirkungstyp konnte als primär bakterizid nachgewiesen werden. 1943 wurde das Stoffwechselprodukt von *Streptomyces griseus* - Streptomycin - zum ersten therapeutisch einsetzbaren Aminoglykosid.

Ein breites Spektrum gegen gramnegative Stäbchen sowie *Staphylococcus aureus* weist Gentamicin auf, das seit 1963 bekannt ist.

Chemisch verwandt mit Gentamicin ist Tobramycin, ein Aminoglykosid der zweiten Generation, das 1967 aus dem Kulturfiltrat von *Streptomyces tenebrarius* isoliert werden konnte. Es unterscheidet sich von Gentamicin durch die Art seiner Aminosucker. Die III-Ringkomponente am zentralen Streptamin ist bei Gentamicin ein Garosamin, beim Tobramycin dagegen ein Glukosamin.

Abb. 1

Strukturformel
von Tobramycin



Tobramycin ist der Faktor sechs des aus acht antibakteriell wirksamen Komponenten bestehenden Nebramycin-Komplexes, den Wick und Wells 1968 aufdeckten. Es reagiert basisch, ist als Sulfat gut wasser-, aber schlecht lipidlöslich, außerdem hitzestabil.

Gegenüber dem Wirkungsspektrum von Gentamicin weist es erheblich stärkere Aktivität gegen *Pseudomonas aeruginosa* auf, z. T. auch gegen Gentamicin-resistente Stämme.

Tabelle 1 Antibakterielle Aktivität von Gentamicin und Tobramycin

(MHK 90 mg/l)

(nach 13)

Organismus	Zahl der Stämme	Gentamicin µg/ml	Tobramycin µg/ml
<i>E. coli</i>	1687	3,5	3,5
<i>Ps. aeruginosa</i>	632	> 8	4,0
<i>P. mirabilis</i>	383	3,0	3,0
<i>K. pneumoniae</i>	636	3,0	4,0
<i>A. calcoaceticus</i>	92	6,0	5,0

Tabelle 2 Antibakterielle Aktivität von Gentamicin und Tobramycin

(MHK 50 mg/l)

(nach 37)

Organismus	Zahl der Stämme	Gentamicin µg/ml	Tobramycin µg/ml
<i>Staph. aureus</i>	20	0,22	0,20
<i>E. coli</i>	25	1,26	1,32
<i>Klebsiella spp.</i>	25	0,56	0,57
<i>Prot. vulgaris</i>	10	1,25	1,25
<i>Pseud. aerugin.</i>	20	0,91	0,37

Als empfindlich gelten Stämme mit einer minimalen Hemmkonzentration (MHK) von ≤ 1 mg/l, mäßig empfindlich sind Stämme mit einer MHK von $\bar{T}$ -4 mg/l. MHK-geometrisches Mittel.

Bei Kombination mit Penicillinen oder Cephalosporinen kann eine synergistische Wirkungssteigerung bestehen gegenüber:

Staph. aureus (Steibigl u.a. 1975)
 Enterokokken (Moellering u.a. 1973)
Pseud. aeruginosa (Meyer u.a. 1971, Andriole 1974)
E. coli (Levison u.a. 1972)
 Providencia und Proteus-Spezies (Klastersky u.a. 1973, Hyams u.a. 1974)

Die Ausscheidung von Tobramycin erfolgt zu 97,6 % über die Nieren in aktiver Form. Für nierengesunde erwachsene Patienten beträgt die Halbwertszeit 2,4 Stunden. Bei Niereninsuffizienz kann die Halbwertszeit bis auf 100 Stunden ansteigen (37).

Die Nebenwirkungen bestehen beim Erwachsenen in Nephro- und /oder Ototoxizität, sowie einer neuromuskulären Blockade. Bei Früh- und Neugeborenen scheint das Ausmaß der Toxizität geringer zu sein, ist jedoch noch unklar (siehe Diskussion).

Für Tobramycin lauten die Empfehlungen für Erwachsene und ältere Kinder: maximale Spitzenkonzentrationen 10-12 mg/l, minimale Spitzenkonzentrationen 5 mg/l, außerdem sollte eine Talkonzentration von 2 mg/l nicht überschritten werden (37, 59). Diese Konzentrationen können bei klinischer Anwendung der Aminoglykoside nicht über- oder unterschritten werden.

Hieraus ergibt sich die Notwendigkeit zum therapeutic drug monitoring (siehe Diskussion). Szeffler et al. (55) haben in ihrer Untersuchung über den Zusammenhang von Gentamicin-Serumkonzentrationen mit Gestationsalter früh- und termingerech geborener Neugeborener festgestellt, daß die Serumkonzentration des Aminoglykosids bei gleicher Dosierung mit zunehmendem Gestationsalter abnahm. Sie führten dies auf die zunehmende Reifung der kindlichen Nieren zurück und leiteten daraus ab, daß Neugeborene von weniger als 35 Wochen Gestationsalter längere Dosierungsintervalle (18h) als üblich (12h) benötigten.

Sie befürchteten, eine Dosis von 2,5 mg/kg KG alle acht Stunden für Neugeborene unter 34 Wochen Gestationsalter könnte zu erhöhten Talspiegeln von über 2 mg/l führen. Trotz der gegebenen Empfehlungen sind sie der Meinung, daß weitere Untersuchungen nötig sind, um zu verdeutlichen, wie sinnvoll es ist, Talspiegel zu messen und die Dosierung entsprechend anzugleichen.

Arbeter et al. (2) untersuchten die Gruppen von Frühgeborenen unter 1500 g Geburtsgewicht. Sie sind der Meinung, daß eine individuelle Therapie als ideal anzusehen wäre, sehen jedoch auch die Probleme, die sich daraus für die Pflege der Kinder (wiederholte Blutabnahmen), die Belastung der Labors und auch die Kosten ergeben. Eine individuelle Therapie sollte deshalb ihrer Meinung nach auf Kinder mit akutem Nierenversagen zu beschränken sein. Sie geben folgendes Dosierungsschema:

Gewicht (kg)	Dosis (mg/kg KG)
< 1,5	2,5/24 h
1,5 - 2,0	2,5/18 h
> 2,0	2,5/12 h

Die Dosisempfehlungen für Frühgeborene und Kinder sind in der gesamten Literatur sehr unterschiedlich (3, 15, 28, 29, 39, 44, 45, 51, 55, 59 und siehe Diskussion) und gründen sich auf Erfahrungen aus der Anwendung bei Erwachsenen und größeren Kindern.

B Fragestellungen dieser Arbeit

Aus den genannten Problemen ergaben sich für diese Arbeit folgende Fragen:

- I Welchen Einfluß auf die Serumspiegel von Tobramycin haben die Faktoren:
 1. Geburtsgewicht bzw. Schwangerschaftswochen
 2. Dauer der Behandlung
 3. Gewichtsperzentile
 4. Gestationsalter bzw. Alter bei der Tobramycintherapie
 5. Kreatinin im Serum
 6. Höhe der Urinausscheidung
 7. Vorhandensein von Ödemen
- II Sind mit den für Erwachsene, bzw. ältere Kinder üblichen Dosierungen ausreichende bakterizide Serumspiegel über entsprechende Zeiträume zu erreichen oder müssen für kleine Frühgeborene andere Dosierungsintervalle gewählt werden und wie schnell muß die Dosis angepaßt, d.h. erhöht werden?
- III Ist Therapeutic Drug Monitoring (TDM) nötig?
- IV Gibt es eine einfach umzusetzende Methode zur Festlegung der Dosisintervalle, sobald individuelle Spitzen- und Talspiegel einmal gemessen worden sind, d.h. läßt sich ein Nomogramm anfertigen, aus dem die weiteren Dosierungsintervalle abgelesen werden können?

C Patienten und Methodik

I Gruppeneinteilung

Da ein besonderes Problem für die sehr kleinen Frühgeborenen (FG) bestand, wurden drei Gewichtsgruppen gebildet, um so einen besseren Überblick über die Situation für die einzelnen, vorher aufgeführten Fragen zu haben.

Zu Anfang wurden die in der Literatur angegebenen Dosierungen verwendet (siehe III - Dosierungsschema und Diskussion). Anhand der gemessenen Serumspiegel wurde das Dosisintervall modifiziert, so daß in den Gewichtsgruppen A und B jeweils noch Kontrollgruppen nach dem Dosisintervall gebildet wurden. (12h/24h). Einzelne Kinder sind in den entstandenen fünf Gruppen doppelt vertreten, da ihre Dosisintervalle bei etwa gleichbleibendem Gewicht z.B. wegen Verschlechterung der Nierenfunktion verlängert werden mußten und sie so unter der Therapie in eine andere Gruppe fielen. Daraus ergeben sich folgende Gruppeneinteilungen:

Tabelle 3 Gewichtsgruppen/Dosierungsintervall

Gewichtsgruppe/ Dosisintervall	Geburtsgewicht (g)	Anzahl Frühgeborene
Gruppe A/24h	700 - 1250	14
Gruppe A/12h	700 - 1250	6
Gruppe B/24h	1251 - 2000	4
Gruppe B/12h	1251 - 2000	4
Gruppe C/12h	2001 - 4500	7



II Patiententabellen

Tabelle 5

Patiententabelle A/24 h

Patientennummer	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	15
Geschlecht	m	w	w	w	w	w	m	m	m	m	w	m	m	m
Geburtsgewicht (g)	650	870	740	730	1050	910	1020	1040	1060	1000	1070	1080	780	1120
Lebensalter bei Beginn der Therapie (Tage)	3	7	1	9	8	12	1	3	1	1	1	1	1	1
Gestationsalter (Wochen)	29	28	26	30	26	27	28	29	30	28	28	27	27	29
Apgar 1/5/10 min..	5/5/10	-	2/1/1	5/6/8	5/10/10	6/8/9	1/5/8	6/9/9	1/8/9	2/6/8	5/9/10	6/8/7	6/8/7	5/8/9
Gewichtszentile	10	10	10	<10	60	25	25	15	10	25	25	55	<10	25
Art der Geburt	Sectional	Vaginal	Haus- geburt	Sectional	Vaginal	Vaginal	Sectional	Sectional	Sturz- geburt	Sectional	Vaginal	Sectional	Sectional	Sectional
Dosis mg/kg KG/d	2,5	2,5	2,5	2,5	2,5	2,5	2,5	2,5	2,5	2,5	2,5	1,5-2,5	2,5	2,5
Anzahl der Therapiezyklen	3	1	2	1	2	3	2	2	1	2	2	1	1	2
Therapiedauer (Tage)	11/17/19	10	2/12	9	11	7/7/11	15/32	3/18	11	16/30	8/13	11	12	6/10/12

Tabelle 6

Patiententabelle A/12 h

Patientennummer	1	7	9	12	13	14
Geschlecht	m	m	m	m	m	m
Geburtsgewicht (g)	650	1020	1060	1080	780	1110
Lebensalter bei Beginn der Therapie (Tage)	3	1	1	1	1	1
Gestationsalter (Wochen)	29	28	30	27	27	32
Apgar 1/5/10 min.	5/5/10	1/5/8	1/8/9	6/8/7	6/8/7	6/7/8
Gewichtspersentile	10	25	10	55	10	10
Art der Geburt	Section	Section	Sturz- geburt	Section	Section	Section
Dosis mg/kg KG	2,5	2,5	2,5	2,5	2,5	2,5
Anzahl der Therapiezyklen	3	1	1	1	1	1
Therapiedauer (Tage)	11/17/19	15	11	11	12	12

Tabelle 7

Patiententabelle B/24 h

Patientennummer	16	17	18	20
Geschlecht	m	m	w	w
Geburtsgewicht (g)	1251	1370	1410	1650
Lebensalter bei Beginn der Therapie (Tage)	1	1	3	1
Gestationsalter (Wochen)	29	28	31	32
Apgar 1/5/10 min.	2/6/8	7/8/9	2/6/7	4/8/8
Gewichtspersentile	50	75	30	40
Art der Geburt	Section	Vaginal	Section	Section
Dosis mg/kg KG	2,5	2,5	2,5	2,5
Anzahl der Therapiezyklen	2	2	1	1
Therapiedauer (Tage)	14	7/12	11	10

Tabelle 8

Patiententabelle B/12 h

Patientennummer	18	19	20	21
Geschlecht	w	m	w	m
Geburtsgewicht (g)	1410	1530	1650	1780
Lebensalter bei Beginn der Therapie (Tage)	3	1	1	1
Gestationsalter (Wochen)	31	32	32	30
Apgar 1/5/10 min.	2/6/7	7/9/10	4/8/8	5/8/9
Gewichtspersentile	30	25	40	75
Art der Geburt	Sectio	Vaginal	Sectio	Vaginal
Dosis mg/kg KG	2,5	2,5	2,5	2,5
Anzahl der Therapiezyklen	1	2	1	1
Therapiedauer (Tage)	11	12/15	10	11

Tabelle 9

Patiententabelle C/12 h

Patientennummer	22	23	24	25	26	27	28
Geschlecht	m	m	w	m	w	m	m
Geburtsgewicht (g)	2030	2070	2280	3300	3190	3660	4160
Lebensalter bei Beginn der Therapie (Tage)	1	2	1	18	5	1	1
Gestationsalter (Wochen)	30	34	32	36	40	41	41
Apgar 1/5/10 min.	0/8/9	2/8/9	5/9/10	7/7/9	9/10/10	7/9/9	2/8/10
Gewichtspersentile	55	50	90	85	25	75	90
Art der Geburt	Sectio	Sectio	Sectio	Sectio	Forceps	Sectio	Sectio
Dosis mg/kg KG	2,5	2,5	2,5	2,5	2,5	2,5	2,5
Anzahl der Therapiezyklen	1	1	1	2	1	1	1
Therapiedauer (Tage)	10	10	10	10/11	11	9	10

Tabelle 4

Gewichts- und Altersverteilung

Gewichtsgruppe/ Dosisintervall	Lebensalter bei Beginn der Therapie	Gestationsalter in Wochen	Geburtsgewicht (g)	Gewicht bei Beginn der Therapie (g)
A/24h	3,5 (1-12)	28 (26-30)	937(650-1120)	949(700-1120)
A/12h	1,3 (1-3)	28 (27-32)	950(650-1110)	1013(700-1110)
B/24h	1,5 (1-3)	30 (28-32)	1420(1251-1650)	1420(1251-1650)
B/12h	1,5 (1-3)	31 (30-41)	1592(1410-1780)	1592(1410-1780)
C/12h	4,1 (1-18)	36 (30-41)	2955(2030-4160)	2911(2030-4150)
Total	2,3 (1-18)	30 (26-41)	1570(650-4160)	1577(700-4150)

III Dosierung von Tobramycin

1. Dosis und Dosisintervall

Da es, wie schon angesprochen, keine ausreichenden systematischen Studien zur altersspezifischen Pharmakokinetik von Tobramycin bei Frühgeborenen gibt, wurden zunächst Dosierungen verwendet, die im Bereich der in der Literatur angegebenen Werte liegen.

Tobramycin wird oral kaum resorbiert (52), daher parenteral appliziert, im allgemeinen für die Dauer von zehn Tagen (52). In unserem Falle erfolgte die Tobramycingabe in Form einer Kurzinfusion von fünf bis zehn Minuten Dauer.

Für FG bis 1000 g KG :2,5mg/kg KG/24h in einer Einzeldosis

Für FG über 1000 g KG :5,0mg/kg KG/24h in zwei Einzeldosen

Dieses Schema wurde je nach Serumspiegel und/oder Zustand des Kindes individuell abgewandelt, was die Dosisintervalle betraf. Die Einzeldosis blieb jedoch gleich.

2. Angestrebter Normalbereich der Serumspiegel

Auch zur Beurteilung der Serumspiegel wurden die für Erwachsene gültigen (19, 41, 47, 59) Spitzen- und Talspiegel übernommen.

Spitzenspiegel eine Stunde nach Dosisapplikation:

> 5mg/l (< 5mg/l = keine ausreichende bakterizide Wirkung)

<10mg/l (>10mg/l = bei Erwachsenen erhöhtes Risiko der Innenohrschädigung)

Talspiegel vor nächster Dosisapplikation:

2 mg/l (> 2 mg/l = bei Erwachsenen erhöhtes Risiko der Nephrotoxizität)

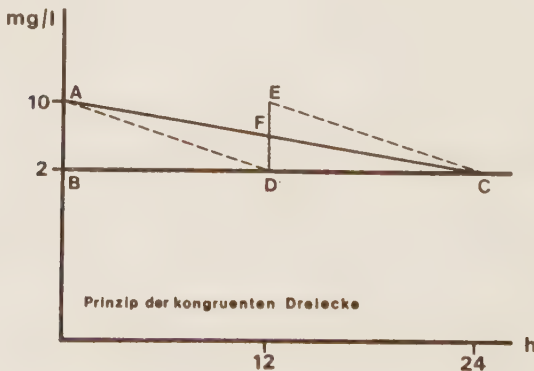
< 2 mg/l = keine ausreichende bakterizide Wirkung, wenn die gleiche Dosis weiter verabreicht wird)

Die Belastung von Frühgeborenen durch wiederholte Blutabnahmen zur Spitzen- und Talspiegelbestimmung während eines Dosisintervalls ist nicht vertretbar, außerdem ist es auch klinisch kaum praktikabel, nur zu bestimmten Zeiten bei Frühgeborenen Blutproben abzunehmen. Um dennoch zu den benötigten Werten zu kommen, wurde ein Normalbereich postuliert (36):

Auf halblogarithmischem Millimeterpapier wird die Obergrenze des Normalbereichs durch eine Gerade zwischen den erwünschten Maximalspitzen- und Maximaltalspiegeln definiert. Untergrenze ist dann eine Parallele zu dieser Geraden durch den erwünschten minimalen Spitzenspiegel. Bei konstanter Tagesdosis ist die Fläche unter der Kurve, die mit der antibakteriellen Wirkung korreliert sein dürfte, unabhängig von der Einzeldosis.

Abbildung 2

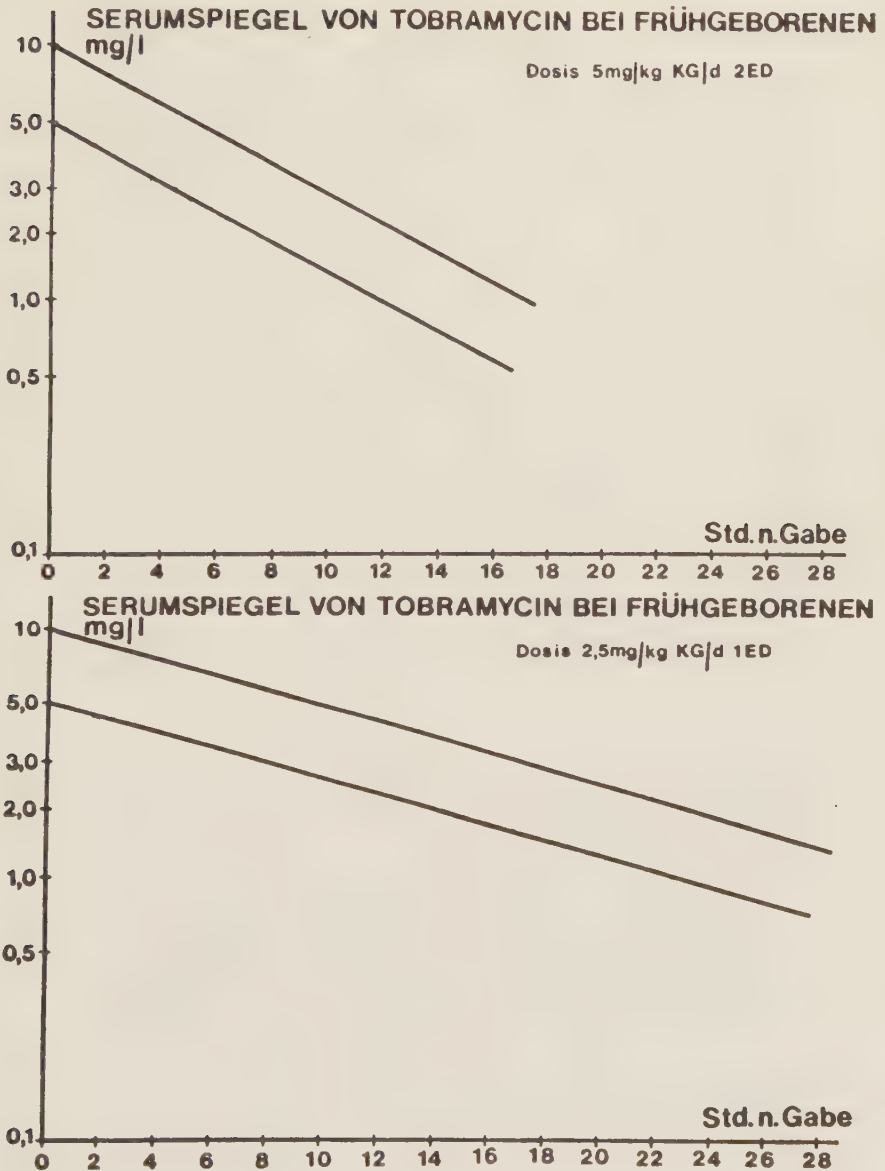
Prinzip der kongruenten Dreiecke



Die Fläche der Dreiecke ABC ist gleich der Fläche der Dreiecke EDC, da ADF = EFC

Abbildung 3

Dosisnomogramme für Tobramycin



IV Methodik

Es gab kein zeitlich festes Schema zur Blutabnahme. Das Blut wurde im Zuge anderweitig notwendiger Abnahmen durch Fersenpunktion oder aus einem anderen Gefäßzugang gewonnen (jedoch nie dort, wo das Medikament gespritzt worden war), so daß für die Kinder keine zusätzliche Belastung entstand. Die Zeiten der Tobramycingaben und der Blutabnahmen wurden auf die Minute genau protokolliert. Insgesamt standen 253 Serumproben zur Auswertung zur Verfügung.

Tabelle 10

Anzahl und Verteilung der Serumspiegel

Gewichtsgruppe / Dosisintervall	Therapietag 1 - 3	Therapietag 4 - 10	Therapietag 10	Nach Therapieende	Total
A/24h	26	93	33	7	159
A/12h	26	93	33	7	159
B/24h	11	24	7	6	48
B/12h	11	24	7	6	48
C/12h	12	31	2	1	46
Total	49	148	42	14	253

1. Spiegelbestimmungen

Die Tobramycinkonzentration im Serum wurde mit dem Agar-diffusionsverfahren, sowie mit kinetischer Nephelometrie bestimmt.

a) Kinetische Nephelometrie

Nach Zentrifugieren des Blutes wurde das Serum bis zur Spiegelbestimmung durch kinetische Nephelometrie nach Beckman's System Auto ICS - 1982 Beckman Instruments, Inc.: ICSTM Tobramycin Reagent Test Kit, Beckman Instructions 015-556974 - bei + 2 ° C nicht länger als 24 Stunden aufbewahrt. Die Anleitung des Herstellers wurde exakt befolgt.

b) Agar-Diffusionstest

i Herstellung der Agar-Platten

Testorganismus war *Bacillus subtilis* ATCC 6633. Der Agar wird hergestellt aus 4,1 g Antibiotic-Medium 2 Basic Agar, Fa. Oxoid plus 200 ml Aqua dest. Nach zwanzigminütigem Autoklavieren gibt man dem auf ca. 56° C abgekühlten Gemisch zwei Milliliter Bac. subtl. zu (gewonnen aus aufgeschüttelter BBL Suspension: 0,5 ml Suspension ad 10 ml NaCl).

Nach erneutem vorsichtigem Mischen unter Vermeidung von Luftblasen wird der Agar auf 30 x 30 cm große Platten in exakt gleicher homogener Schichtdicke gegossen. Sobald er erstarrt ist, wird er für 15 - 30 min. kühlgestellt.

Aus jeder Agarplatte werden nun 64 Löcher (Durchmesser 5 mm) mit einem Korkbohrer ausgestanzt, in die man anschließend 43 µl der jeweiligen Serumprobe oder des Standards einpipettiert. Danach werden die Agarplatten noch für etwa 18 Stunden bei + 37° C bebrütet. Alle Bestimmungen werden dreifach ausgeführt und die Meßwerte gemittelt. Die Hemmhofdurchmesser werden mit dem Leebrock Zone Size Reader bestimmt.

ii Herstellung der Standardlösung

Jede Agarplatte beinhaltet eine Tobramycinstandardreihe. 10,87 mg Tobramycin plus 10 ml Puffer pH 7 ergeben die Stammlösung mit einer Konzentration von 1000 µg/ml. Durch eine 1:2 Verdünnungsreihe erhält man Konzentrationen von 100; 80; 40; 20; 10; 5; 2,5; 1,25 und 0,64 µg/ml.

iii Vorbereitung der Platten

In den zu messenden Serumproben ist jeweils auch ein Penicillin und ein Cephalosporin enthalten. Diese β -Lactamantibiotika werden mit β -Lactamase, 10999 Fa. Merck hydrolysiert. Um gleiche Bedingungen für Serumproben und Standard herzustellen, wird auch den Standardlösungen β -Lactamase zugegeben.

" β -Lactamase MERCK ist ein partiell gereinigtes Enzym-Lyophilisat aus *Bacillus cereus* mit hoher Aktivität zur Inaktivierung von β -Lactamantibiotika (Penicilline und Cephalosporine). Sie gewährleistet eine vollständige Inaktivierung von 1000 µg/ml Penicillinase-sensibler (Penicillin G, Ampicillin, Carbenicillin) und 100 µg/ml Penicillinase-stabiler β -Lactamantibiotika (Isoxazolylpenicilline, Cephalosporine mit Ausnahme von Cephaloridin und Cephalixin) nach 30 Minuten." (aus: Beschreibung zu Art.Nr.10999 β -Lactamase MERCK)

Eine Ampulle β -Lactamase wird mit 1 ml sterilem Aqua dest. gemischt, pro μ l Probe oder Standard werden 25 μ l dieser Suspension beigegeben. Zwischen Auftauen der bei -20°C gelagerten Serumproben und Einfüllen in die Agarlöcher standen sie bei Raumtemperatur etwa 30 - 60 Minuten.

iv Auswertung

Die gemittelten Werte der Hemmhofdurchmesser werden zur Darstellung der Standardkurven und Ermittlung der Probenwerte in Millimetern auf der Abszisse und die bekannte Konzentration der Standards in mg/l auf der Ordinate eines halblogarithmischen Millimeterpapiers aufgetragen.

D Ergebnisse

I Vergleich der Methoden:

Kinetische Nephelometrie gegen Agar-Diffusionstest

Korrelation zwischen chemischer und biologischer Spiegelbestimmung

Abbildung 4

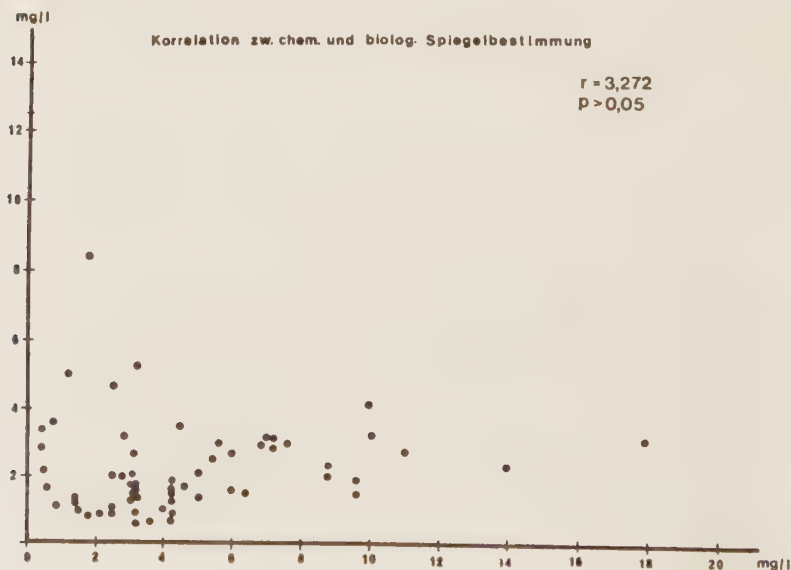


Tabelle 11

Serumspiegel in mg/l -
Vergleich biologische gegen chemische Methode

Biolog.Methode	14,0	0,76	7,00	5,00	3,60	3,20	4,20	0,80
Chemische Methode	2,34	3,59	3,12	1,43	0,66	5,25	0,73	1,12
Biolog. Methode	8,80	11,0	18,0	9,60	9,60	6,40	8,80	5,40
Chemische Methode	2,30	2,80	3,10	1,90	1,49	1,54	2,00	2,52
Biolog. Methode	6,00	5,00	2,10	1,80	1,21	0,42	6,00	2,45
Chemische Methode	2,69	2,10	0,89	8,40	5,00	2,90	1,60	0,92
Biolog. Methode	10,0	7,60	4,20	4,20	4,20	4,20	2,50	6,80
Chemische Methode	4,10	2,96	1,28	1,56	1,87	0,95	1,09	2,95
Biolog. Methode	0,46	4,60	3,10	4,20	1,55	3,10	3,10	3,10
Chemische Methode	2,17	1,70	1,35	1,65	1,03	1,49	2,11	1,79
Biolog. Methode	0,56	3,10	3,20	4,00	3,20	1,85	3,20	3,20
Chemische Methode	1,66	2,77	1,44	1,05	1,75	0,84	0,91	0,65
Biolog. Methode	5,60	10,1	7,20	7,20	2,50	2,50	1,40	2,80
Chemische Methode	3,04	3,25	3,13	2,90	4,70	2,07	1,30	3,20
Biolog. Methode	0,43	4,50	1,40	2,80				
Chemische Methode	3,41	3,48	1,28	2,06				

Aus den in der Diskussion ausführlich erörterten Gründen wurden im folgenden nur die durch kinetische Nephelometrie erhaltenen Daten ausgewertet.

II Signifikanzberechnung

Die Berechnung der Signifikanz erfolgte anhand von $m \times n$ Tafeln und dem χ^2 -Test.

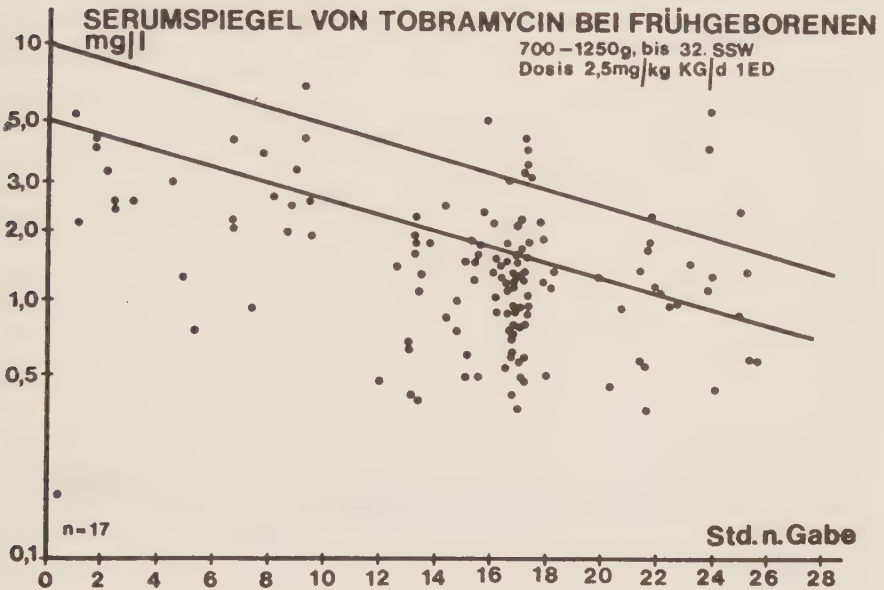
Die Voraussetzungen für den χ^2 -Test waren mit Gesamtzahlen der Proben von über 40 für die Diagramme 12, 24, 27, 32 erfüllt (siehe IV). Die Anzahl der Freiheitsgrade richtete sich nach den zu testenden Kriterien. Es wurde eine Tabelle für χ^2 -Signifikanzschwellen verwendet (9, S.52) mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit von 5 % bzw. 1 %.

III DIAGRAMME zu B,I

1. Einfluß von Geburtsgewicht bzw. Schwangerschaftswochen auf Tobramycinspiegel

Diagramm 1

Gr. A/24h

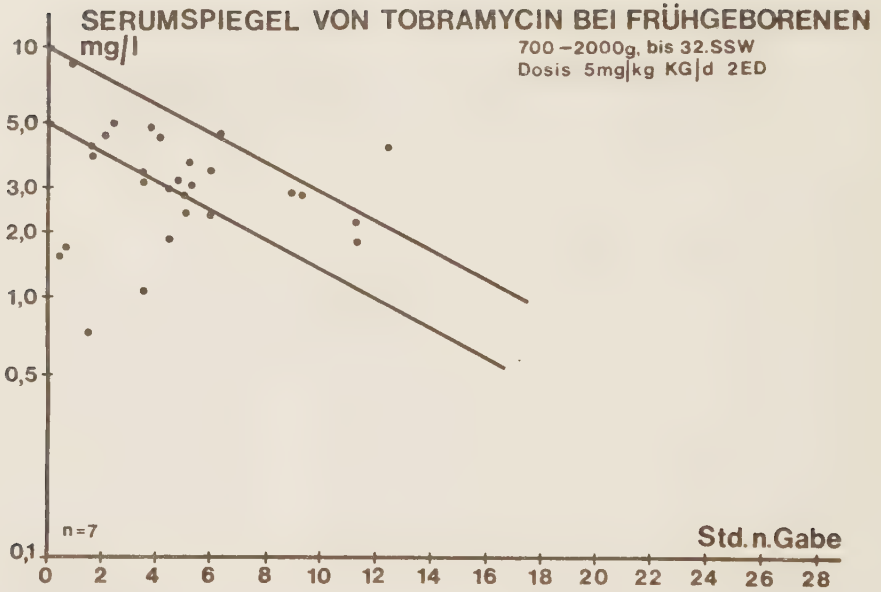


Von 17 Kindern wurden insgesamt 149 Serumspiegel gemessen

Normbereich	Unterdosiert	Überdosiert	Gesamt
39 (26%)	97 (65%)	13 (9%)	149

Diagramm 2

Gr. A/12h

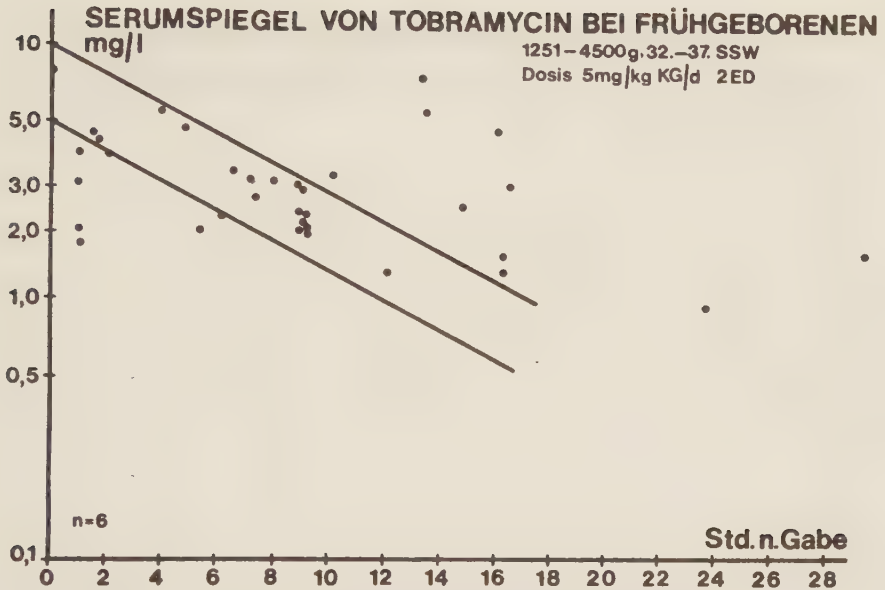


Von 7 Kindern wurden insgesamt 28 Serumspeigel gemessen

Normbereich	Unterdosiert	Überdosiert	Gesamt
13 (46%)	13 (46%)	2 (7%)	28

Diagramm 3

Gr. B/12h; C/12 h

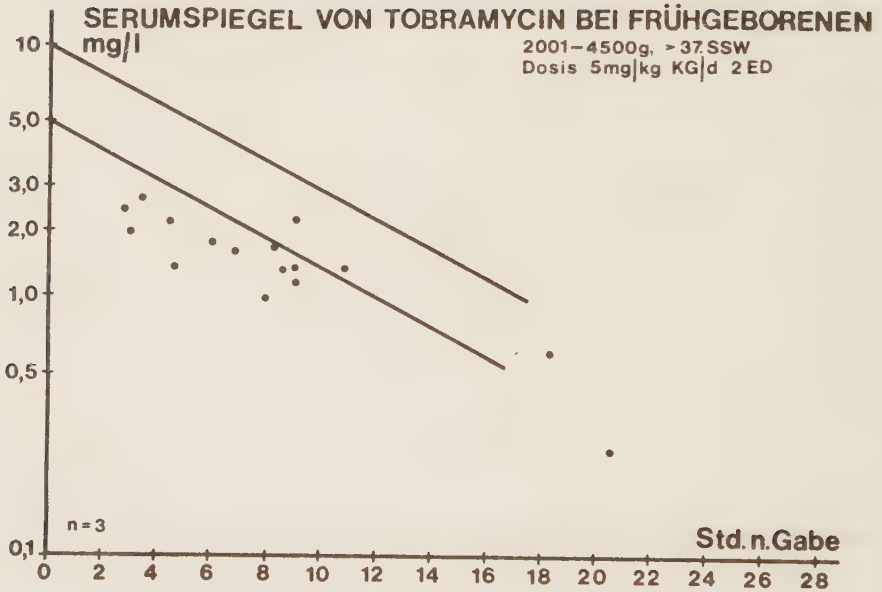


Von 6 Kindern wurden insgesamt 35 Serumspiegel gemessen

Normbereich	Unterdosiert	Überdosiert	Gesamt
18 (51%)	7 (20%)	10 (29%)	35

Diagramm 4

Gr. C/12h



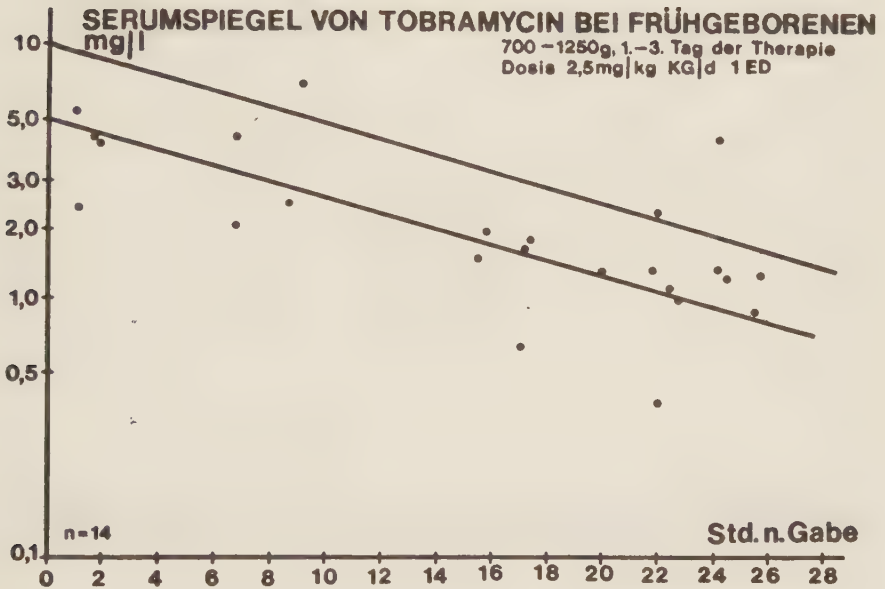
Von 3 Kindern wurden insgesamt 16 Serumspiegel gemessen

Normbereich	Unterdosiert	Überdosiert	Gesamt
3 (19%)	13 (81%)	0	16

2. Einfluß der Behandlungsdauer auf Tobramycinspiegel

Diagramm 5

Gr. A/24h

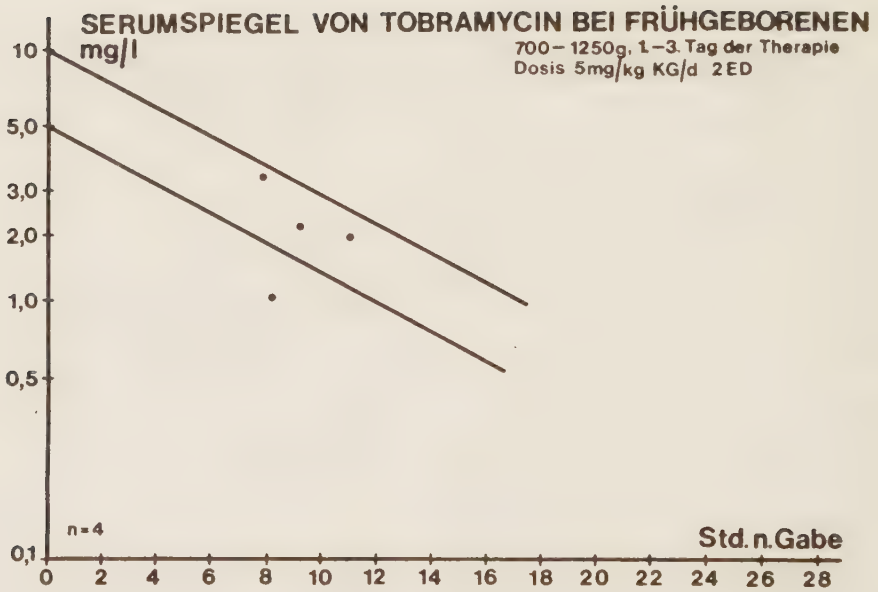


Von 14 Kindern wurden insgesamt 24 Serumspiegel gemessen

Normbereich	Unterdosiert	Überdosiert	Gesamt
12 (50%)	9 (38%)	3 (13%)	24

Diagramm 6

Gr. A/12h

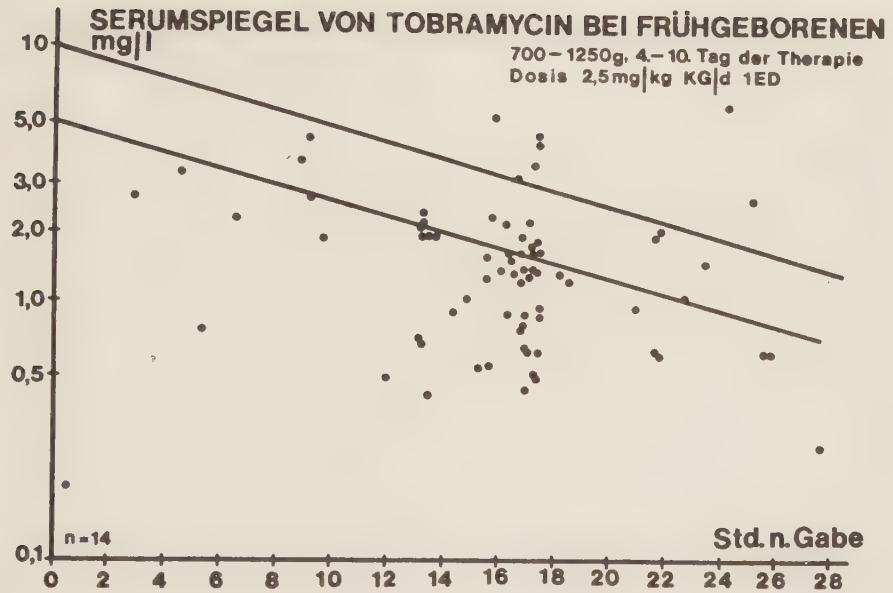


Von 4 Kindern wurden insgesamt 4 Serumspiegel gemessen

Normbereich	Unterdosiert	Überdosiert	Gesamt
3 (75%)	1 (25%)	0	4

Diagramm 7

Gr.A/24h

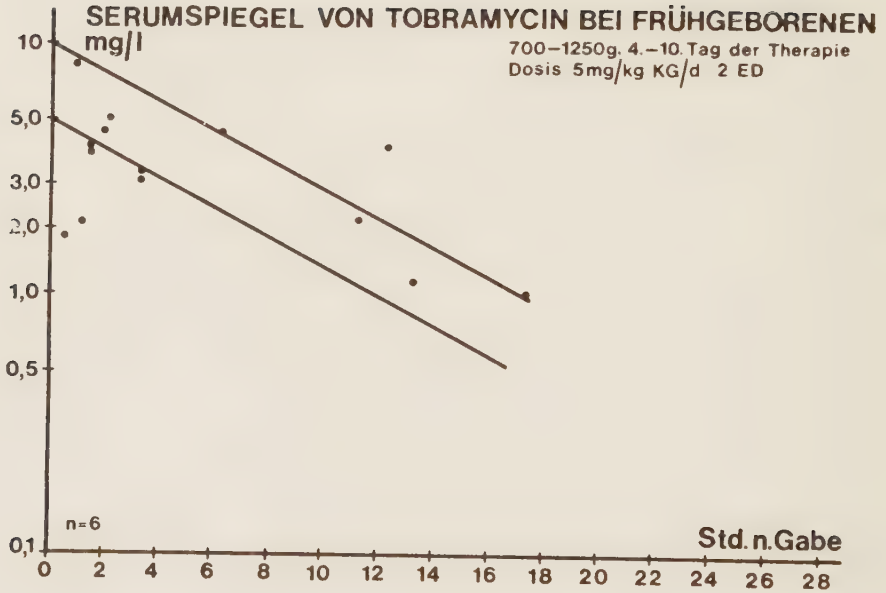


Von 14 Kindern wurden insgesamt 74 Serumspiegel gemessen

Normbereich	Unterdosiert	Überdosiert	Gesamt
18 (24%)	49 (66%)	7 (9%)	74

Diagramm 8

Gr. A/12h

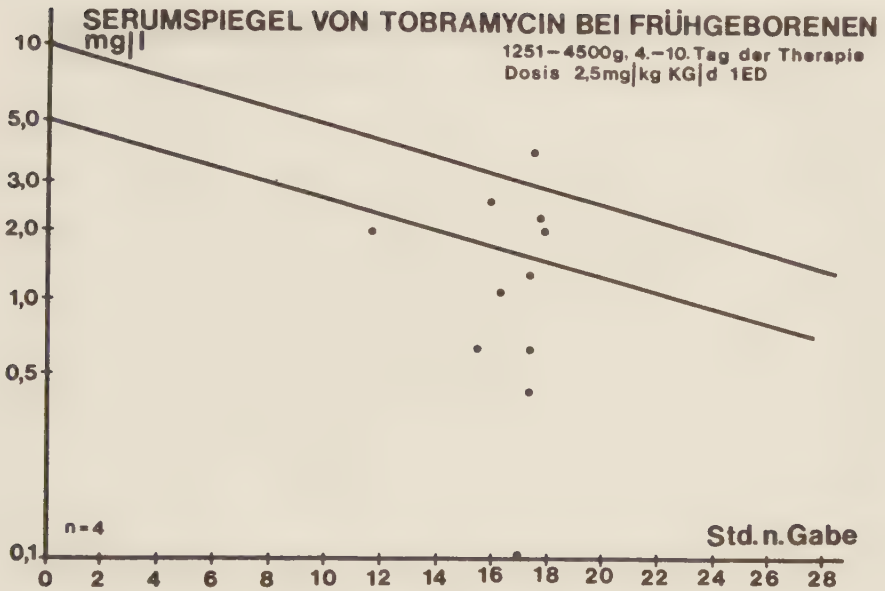


Von 6 Kindern wurden insgesamt 13 Serumspiegel gemessen

Normbereich	Unterdosiert	Überdosiert	Gesamt
5 (35%)	6 (42%)	3 (21%)	14

Diagramm 9

Gr.B/24h; B/12h; C/12h

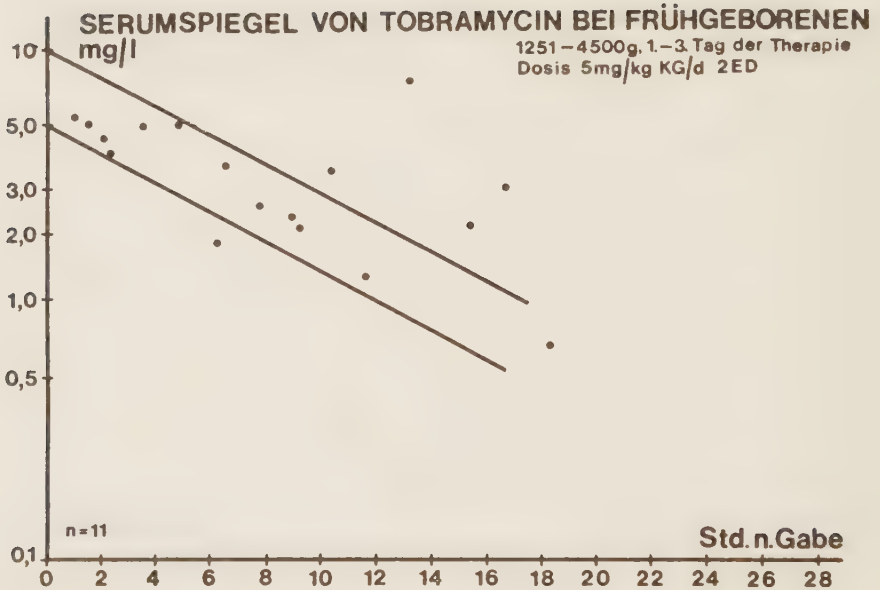


Von 4 Kindern wurden insgesamt 12 Serumspiegel gemessen
1 Wert außerhalb der Skala (37 Std.)

Normbereich	Unterdosiert	Überdosiert	Gesamt
4 (30%)	7 (53%)	2 (15%)	13

Diagramm 10

Gr. B/12h; C/12h

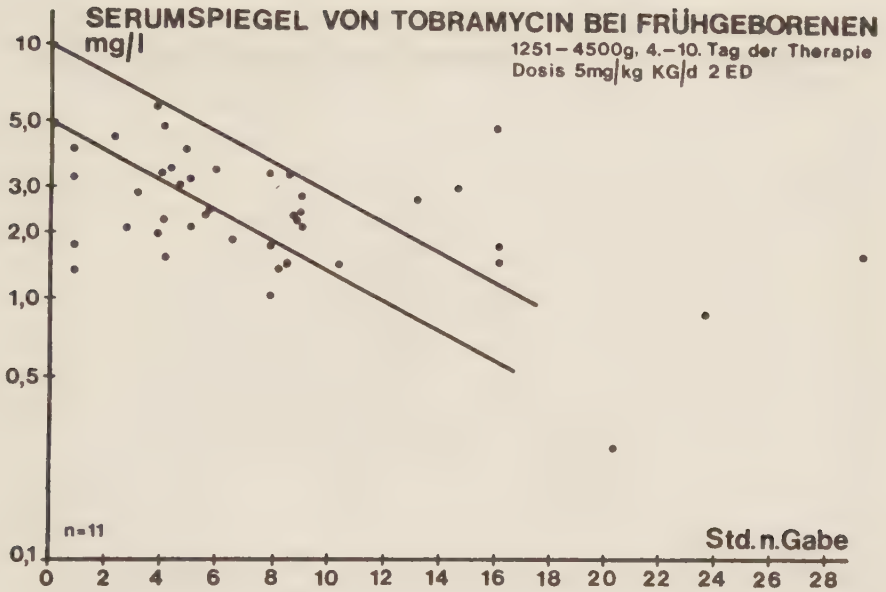


Von 11 Kindern wurden insgesamt 17 Serumspiegel gemessen

Normbereich	Unterdosiert	Überdosiert	Gesamt
12 (71%)	1 (6 %)	4 (24%)	17

Diagramm 11

Gr. B/12h; C/12h



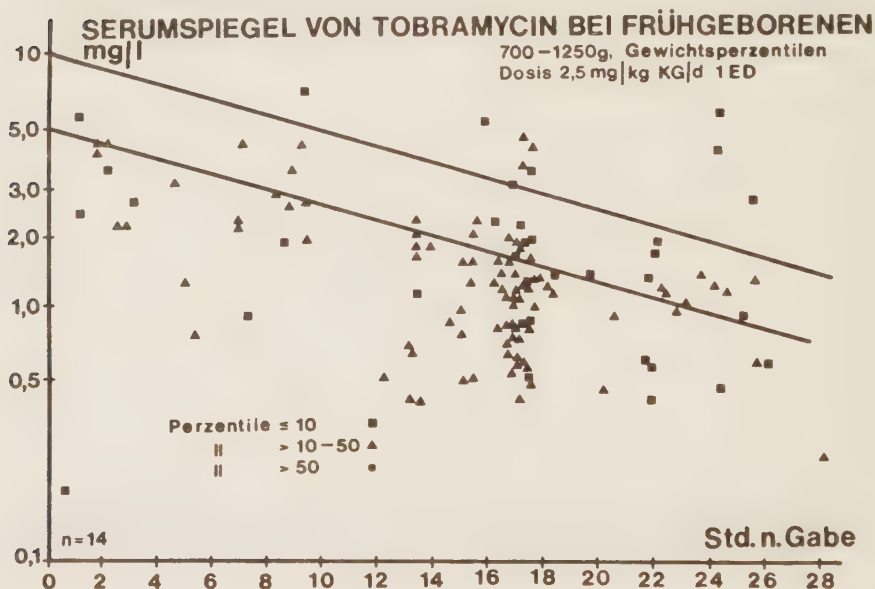
Von 11 Kindern wurden insgesamt 43 Serumspiegel gemessen

Normbereich	Unterdosiert	Überdosiert	Gesamt
17 (40%)	19 (44%)	7 (16%)	43

3. Einfluß der Gewichtsperzentilen auf Tobramycinspiegel

Diagramm 12

Gr. A/24h



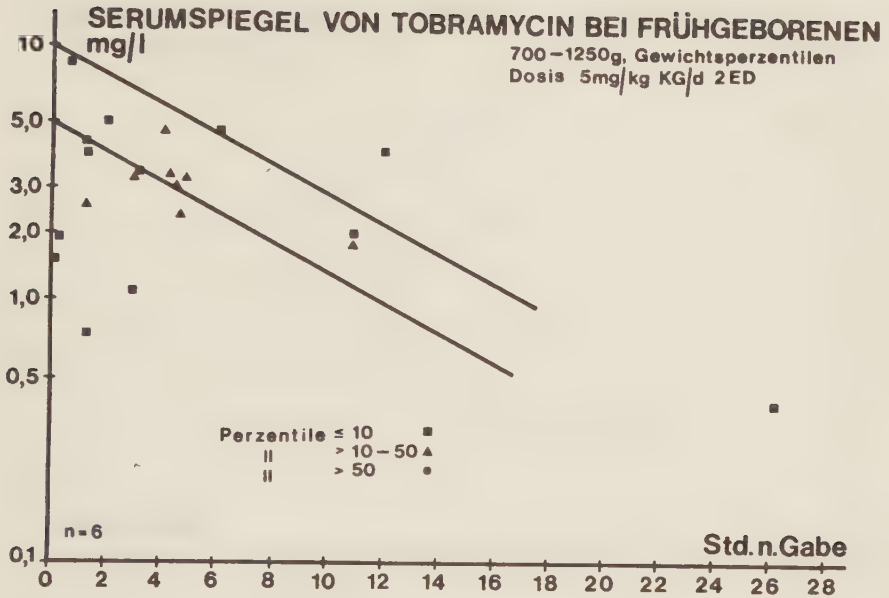
Von 14 Kindern wurden insgesamt 126 Serumspiegel gemessen

Perzentile	Normbereich	Unterdosiert	Überdosiert	Gesamt
< 10	10 (30%)	16 (48%)	7 (21%)	33
10 - 50	18 (19%)	71 (76%)	4 (4%)	93
> 50	0	0	0	0
Signifikanz	p < 0,05			

Die Kinder der Perzentilen < 10 - 50 waren signifikant häufiger unterdosiert.

Diagramm 13

Gr. A/12h

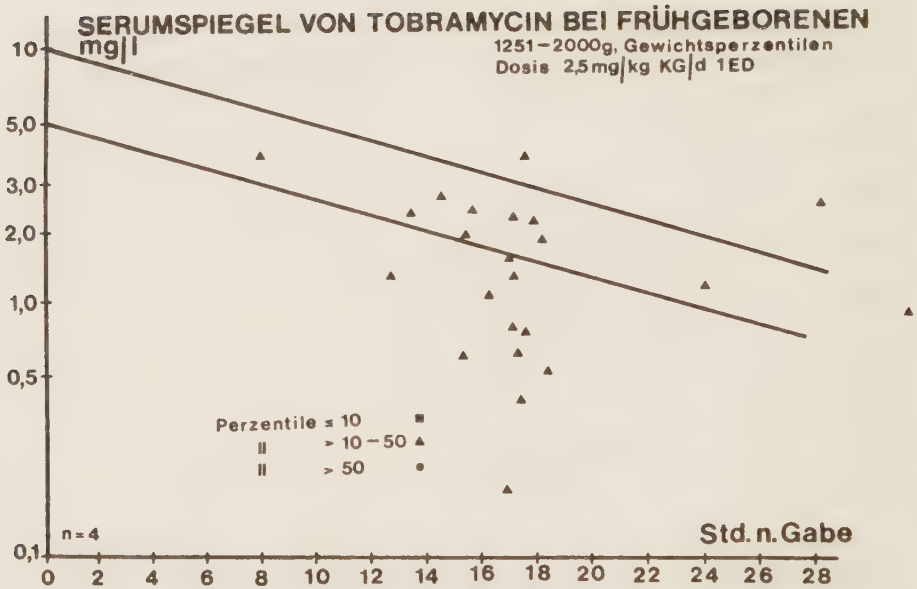


Von 6 Kindern wurden insgesamt 21 Serumspeigel gemessen

Perzentile	Normbereich	Unterdosiert	überdosiert	Gesamt
< 10	3 (23%)	7 (54%)	3 (23%)	13
10 - 50	5 (63%)	3 (38%)	0	8
> 50	0	0	0	0
Signifikanz	p > 0,05			n.s.

Diagramm 14

Gr. B/24h

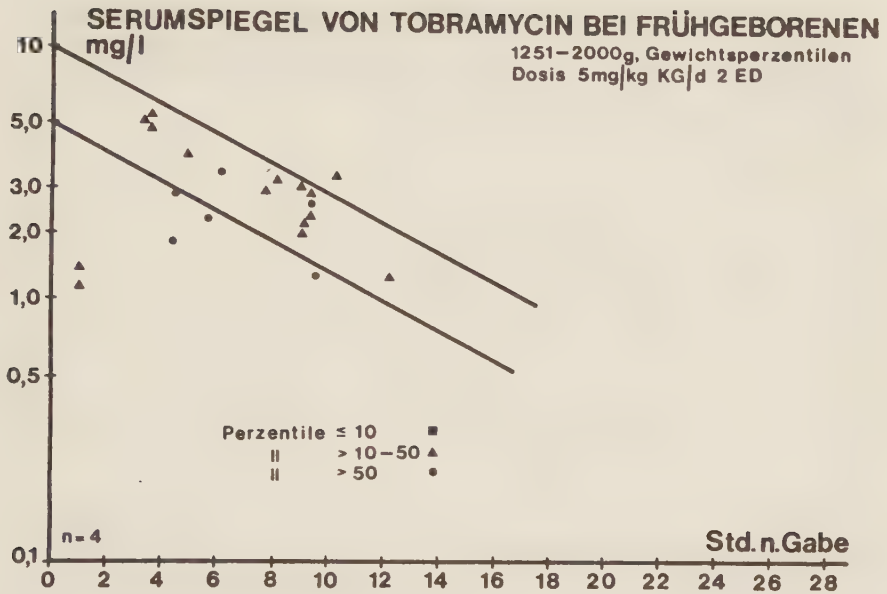


Von 4 Kindern wurden insgesamt 24 Serumspeigel gemessen
 1 Wert außerhalb der Skala (34,5 Std.)

Perzentile	Normbereich	Unterdosiert	Überdosiert	Gesamt
< 10	0	0	0	0
10 - 50	11 (46%)	11 (46%)	2 (8%)	24
> 50	0	0	0	0
Signifikanz	p > 0,05			n.s.

Diagramm 15

Gr. B/12h

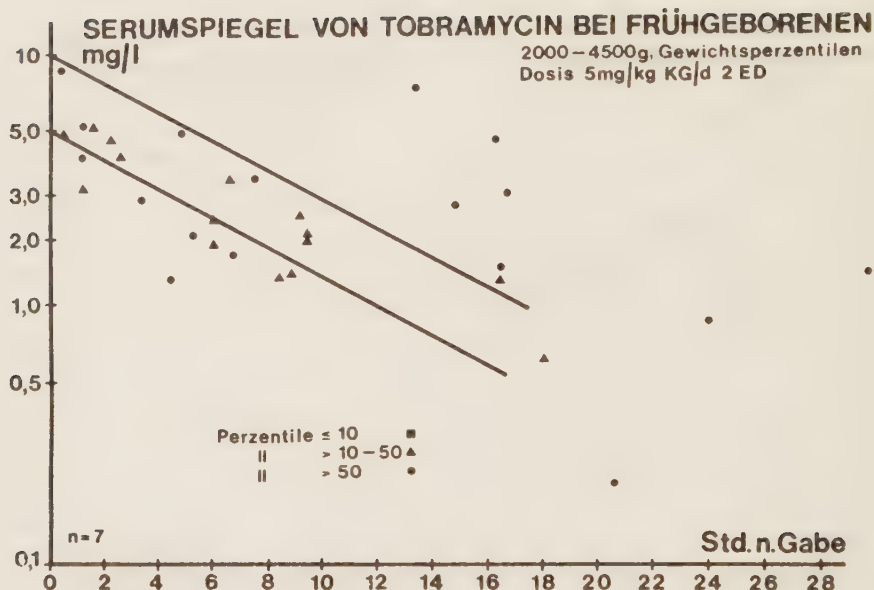


Von 4 Kindern wurden insgesamt 21 Serumspiegel gemessen

Perzentile	Normbereich	Unterdosiert	Überdosiert	Gesamt
< 10	0	0	0	0
10 - 50	12 (80%)	2 (13%)	1 (6%)	15
> 50	2 (33%)	4 (67%)	0	6
Signifikanz	p > 0,05			n.s.

Diagramm 16

Gr. C/12h



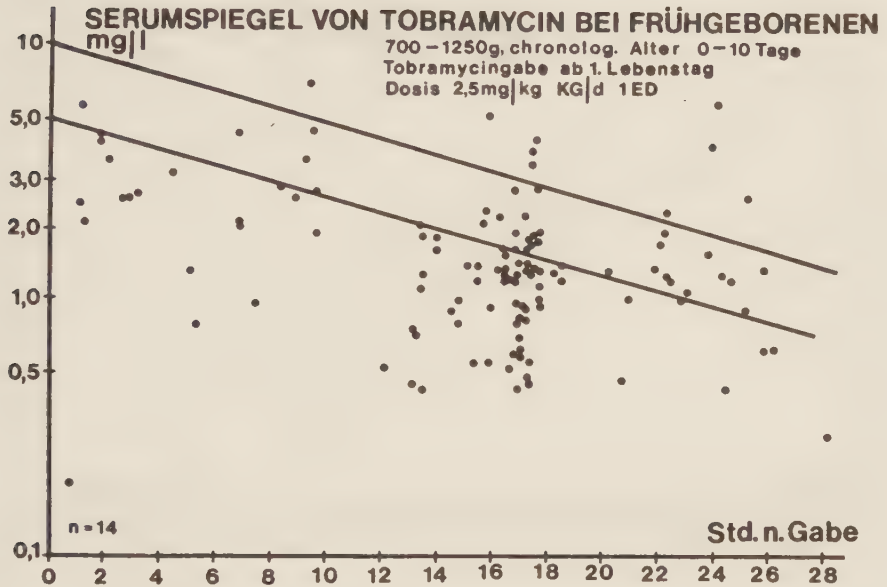
Von 7 Kindern wurden insgesamt 33 Serumspiegel gemessen
 1 Wert außerhalb der Skala (37 Std.)

Perzentile	Normbereich	Unterdosiert	Überdosiert	Gesamt
< 10	0	0	0	0
10 - 50	8 (50%)	6 (37%)	2 (12%)	16
> 50	5 (28%)	6 (33%)	7 (39%)	18
Signifikanz	p > 0,05			n.s.

4. Einfluß des chronologischen Alters auf Tobramycinspiegel

Diagramm 17

Gr. A/24h

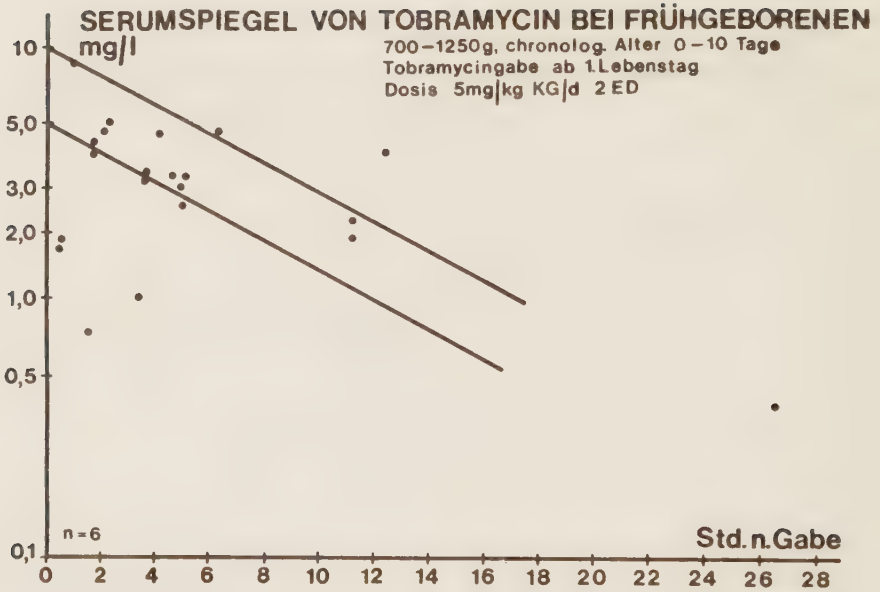


Von 14 Kindern wurden insgesamt 122 Serumspiegel gemessen

Normbereich	Unterdosiert	Überdosiert	Gesamt
34 (28%)	79 (65%)	9 (7%)	122

Diagramm 18

Gr. A/12h

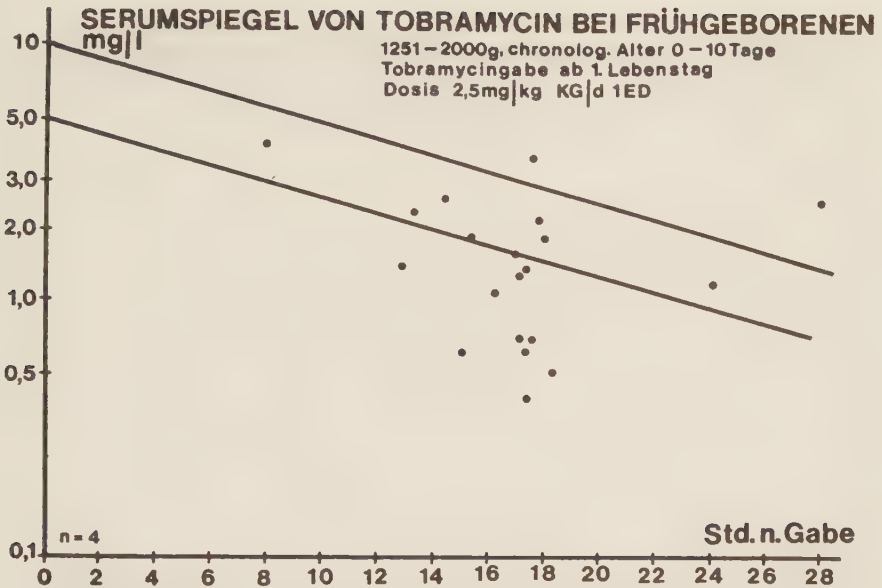


Von 6 Kindern wurden insgesamt 21 Serumspiegel gemessen

Normbereich	Unterdosiert	Überdosiert	Gesamt
11 (52%)	7 (33%)	3 (14%)	21

Diagramm 19

Gr. B/24h

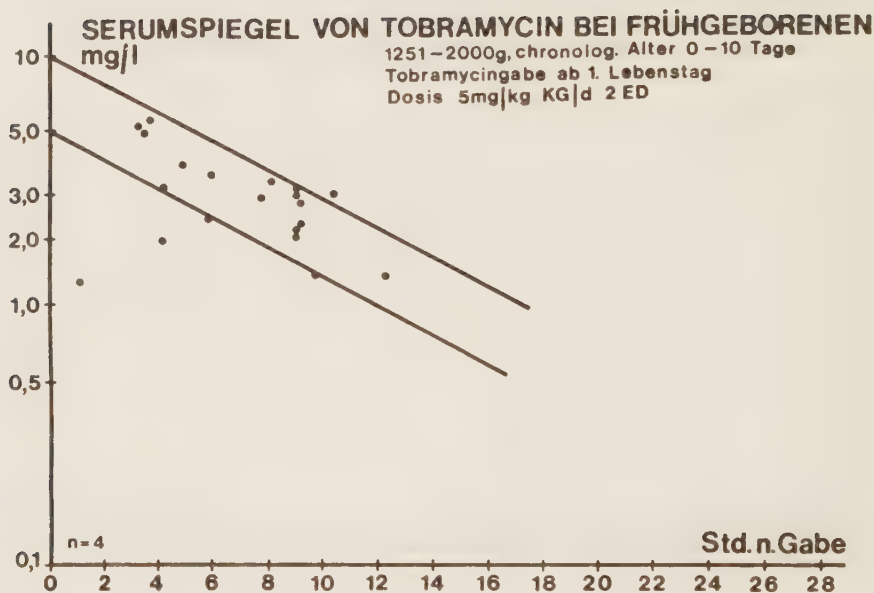


Von 4 Kindern wurden insgesamt 23 Serumspeigel gemessen
1 Wert außerhalb der Skala (34,5 Std.)

Normbereich	Unterdosiert	Überdosiert	Gesamt
10 (43%)	11 (48%)	2 (9%)	23

Diagramm 20

Gr. B/12h

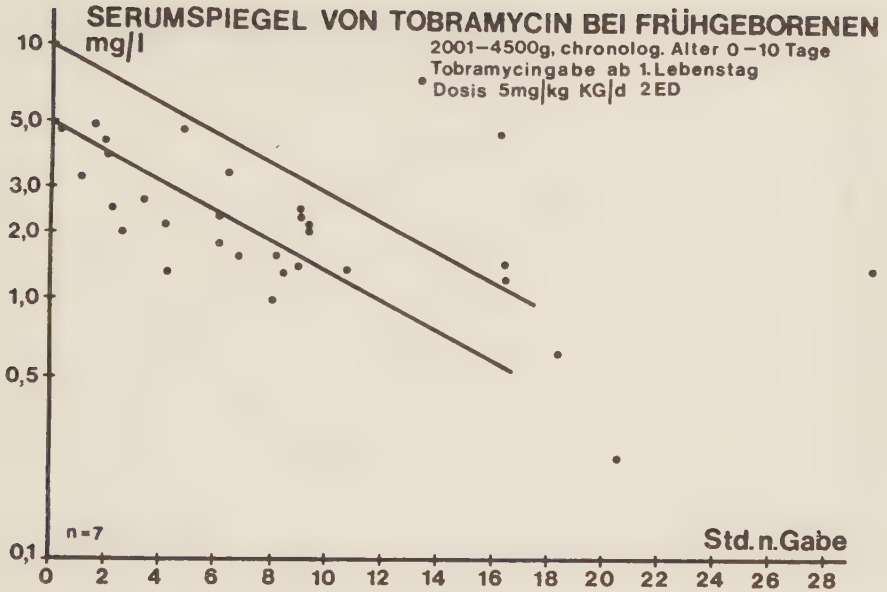


Von 4 Kindern wurden insgesamt 20 Serumspiegel gemessen

Normbereich	Unterdosiert	Überdosiert	Gesamt
15 (75%)	4 (20%)	1 (5%)	20

Diagramm 21

Gr. C/12h

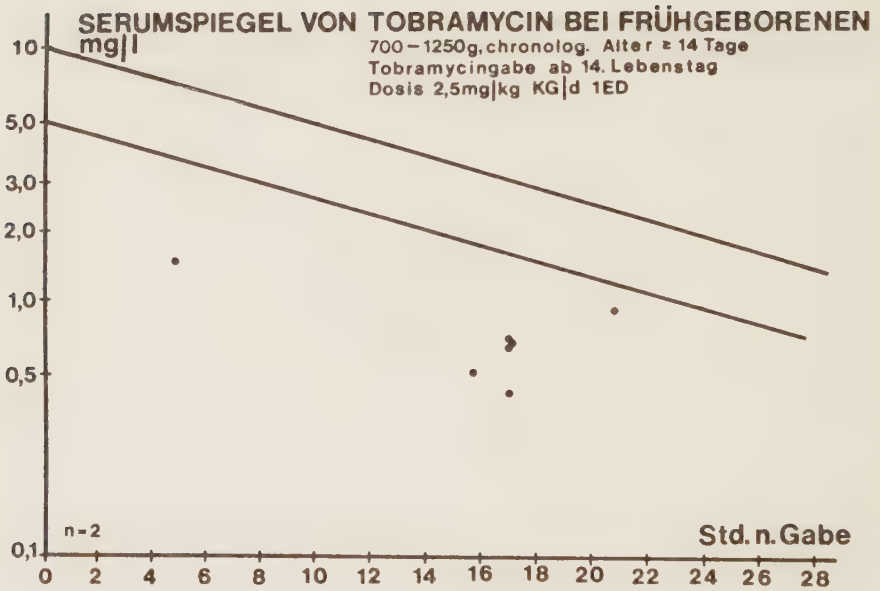


Von 7 Kindern wurden insgesamt 31 Serumspiegel gemessen

Normbereich	Unterdosiert	Überdosiert	Gesamt
10 (32%)	16 (52%)	5 (16%)	31

Diagramm 22

Gr. A/24h

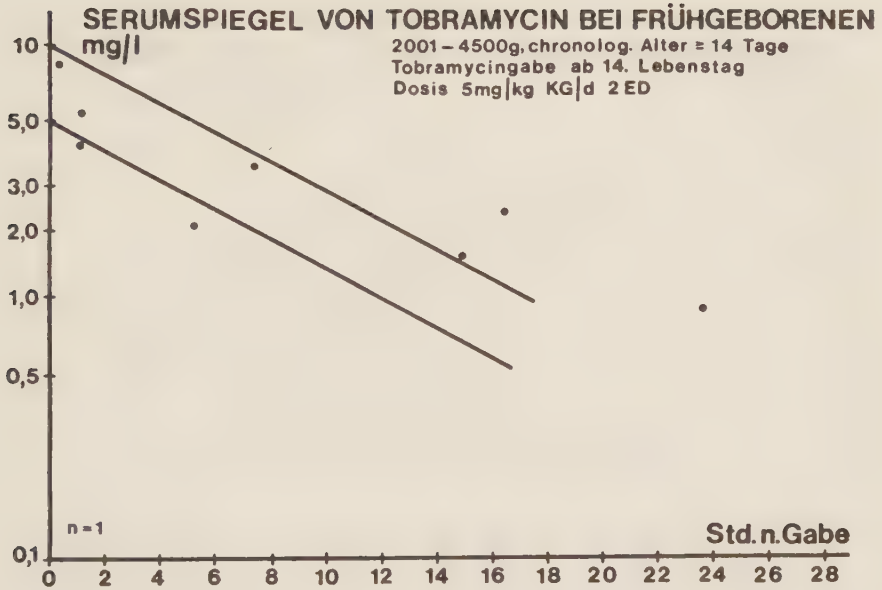


Von 2 Kindern wurden insgesamt 7 Serumspiegel gemessen

Normbereich	Unterdosiert	Überdosiert	Gesamt
0	7 (100%)	0	7

Diagramm 23

Gr. C/12h



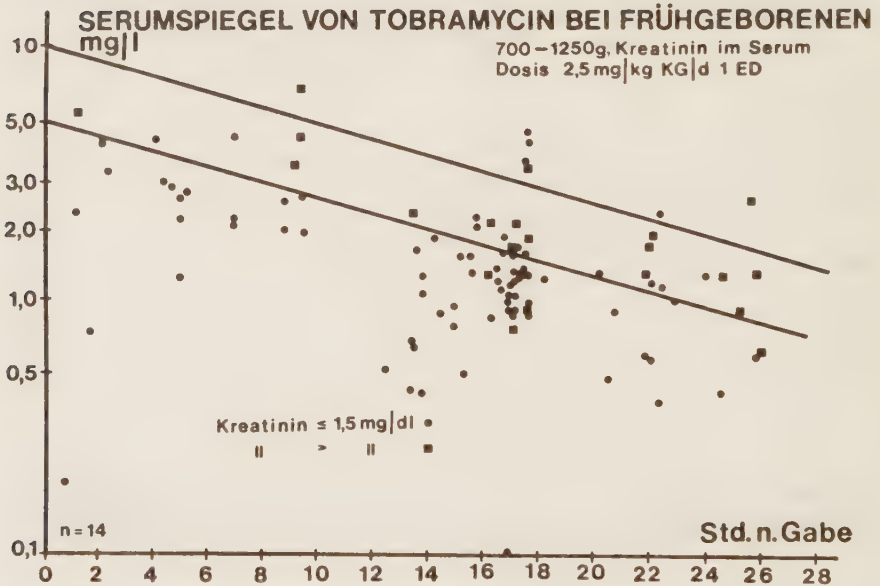
Von 1 Kind wurden insgesamt 8 Serumspiegel gemessen

Normbereich	Unterdosiert	Überdosiert	Gesamt
3 (38%)	2 (25%)	3 (38%)	8

5. Einfluß von Kreatinin im Serum auf Tobramycinspiegel

Diagramm 24

Gr. A/24h



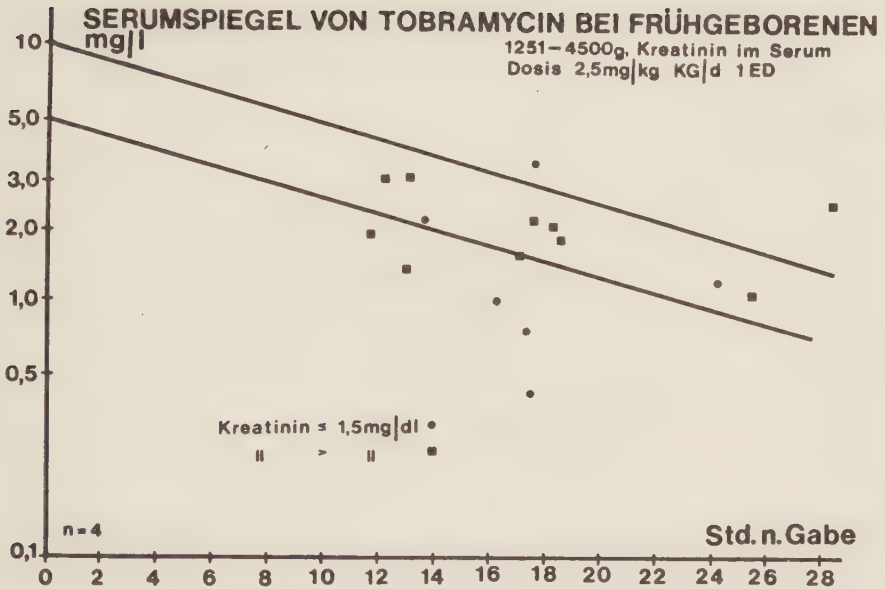
Von 14 Kindern wurden insgesamt 110 Serumspiegel gemessen

Kreatinin im Serum	Normbereich	Unterdosiert	Überdosiert	Gesamt
$\leq 1,5$ mg/dl	13 (15%)	70 (80%)	4 (5%)	87
$> 1,5$ mg/dl	15 (65%)	5 (22%)	3 (13%)	23
Signifikanz	$p < 0,01$			

Die Kinder mit Kreatininspiegeln $\leq 1,5$ mg/dl waren signifikant häufiger unterdosiert.

Diagramm 25

Gr. B/24h; B/12h; C/12h

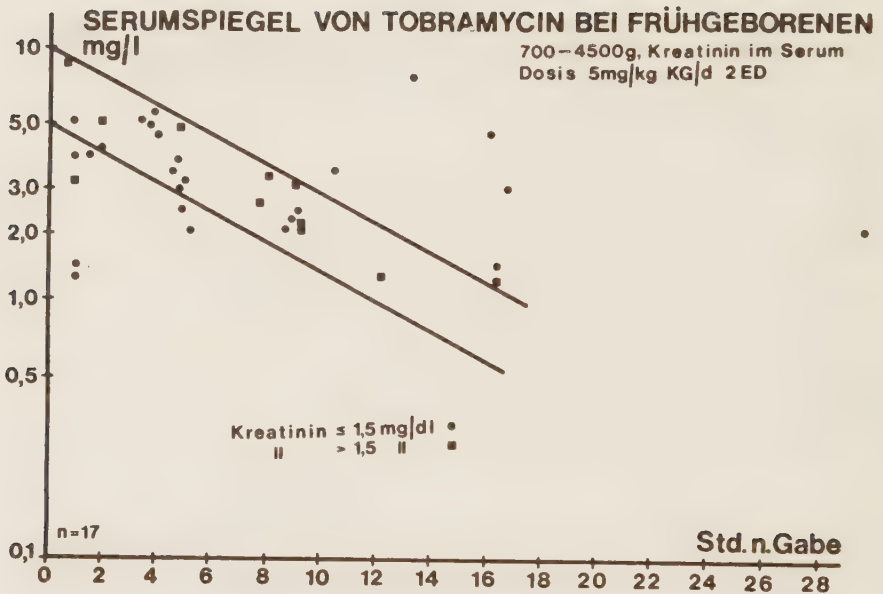


Von 4 Kindern wurden insgesamt 17 Serumspiegel gemessen
1 Wert außerhalb der Skala (37 Std.)

Kreatinin im Serum	Normbereich	Unterdosiert	Überdosiert	Gesamt
$\leq 1,5\text{mg/dl}$	2 (28%)	4 (57%)	1 (14%)	7
$> 1,5\text{mg/dl}$	7 (64%)	2 (18%)	2 (18%)	11
Signifikanz	p > 0,05			n.s.

Diagramm 26

alle Gruppen



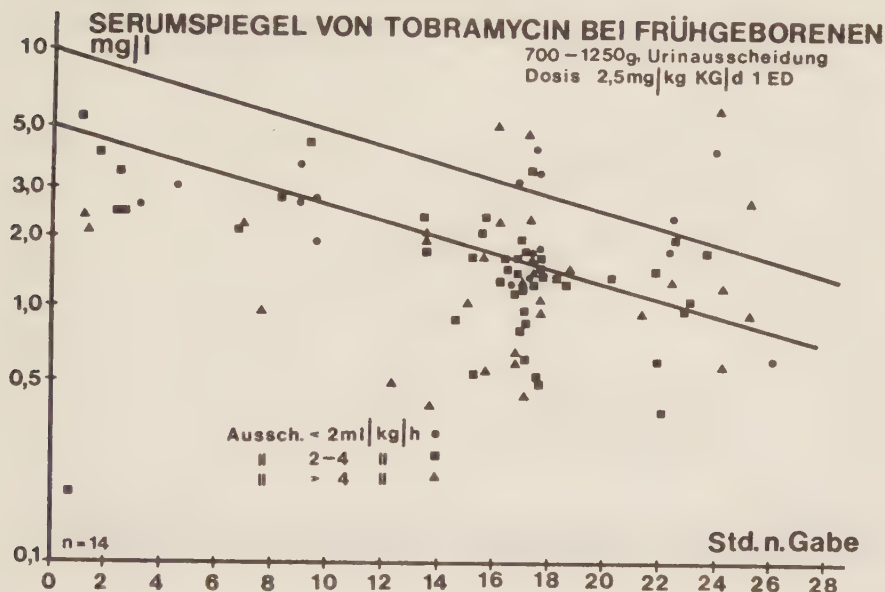
Von 17 Kindern wurden insgesamt 35 Serumspiegel gemessen

Kreatinin im Serum	Normbereich	Unterdosiert	Überdosiert	Gesamt
$\leq 1,5$ mg/dl	13 (52%)	6 (24%)	6 (24%)	25
$> 1,5$ mg/dl	9 (82%)	1 (9%)	1 (9%)	11
Signifikanz	p > 0,05			n.s.

6. Einfluß der Urinausscheidung auf Tobramycinspiegel

Diagramm 27

Gr. A/24h



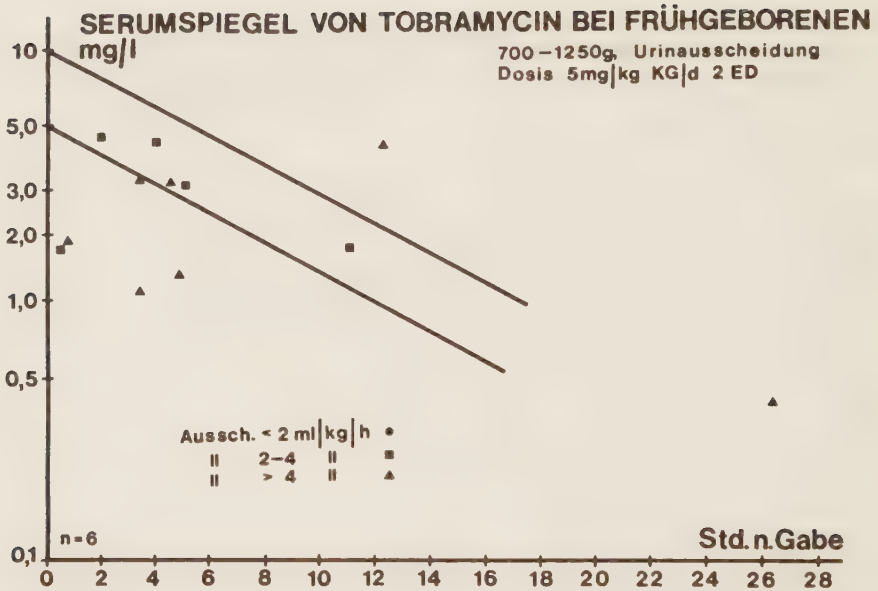
Von 14 Kindern wurden insgesamt 96 Serumspiegel gemessen

Ausscheidung	Normbereich	Unterdosiert	Überdosiert	Gesamt
< 2ml/kg/h	5 (12%)	7 (41%)	5 (12%)	17
2-4ml/kg/h	15 (33%)	30 (65%)	1 (2%)	46
> 4ml/kg/h	7 (21%)	22 (65%)	4 (12%)	33
Signifikanz	p. < 0,05			

Die Kinder mit einer Urinausscheidung von $2 \geq 4$ ml/kg/h waren signifikant häufiger unterdosiert.

Diagramm 28

Gr. A/12h

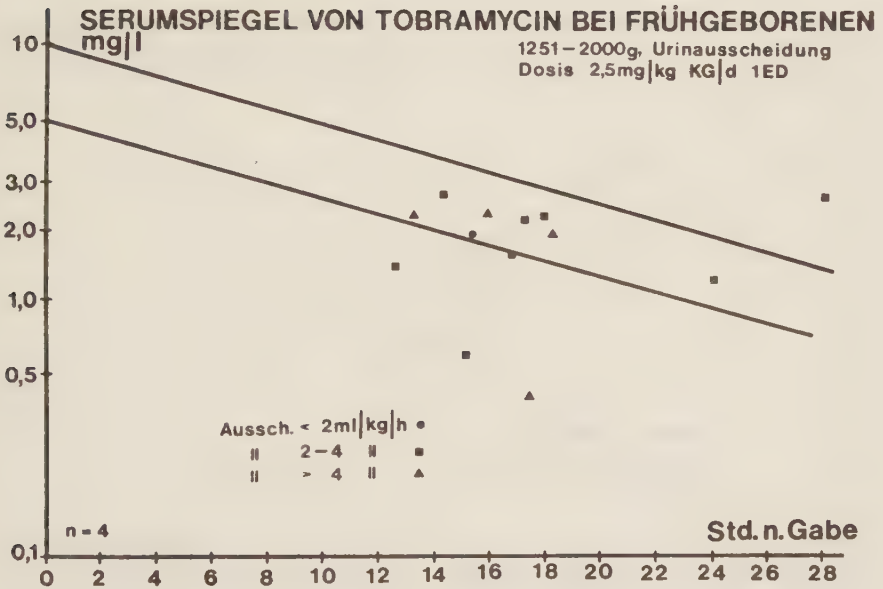


Von 6 Kindern wurden insgesamt 12 Serumspiegel gemessen

Ausscheidung	Normbereich	Unterdosiert	Überdosiert	Gesamt
< 2ml/kg/h	0	0	0	0
2-4ml/kg/h	4 (80%)	1 (20%)	0	5
> 4ml/kg/h	1 (14%)	4 (57%)	2 (29%)	7
Signifikanz	p > 0,05			n.s.

Diagramm 29

Gr. B/24h

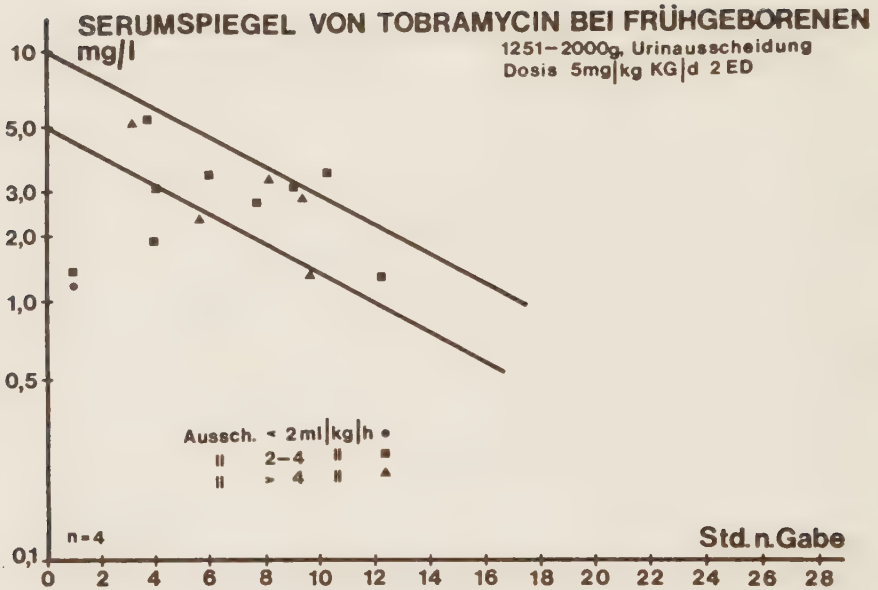


Von 4 Kindern wurden insgesamt 14 Serumspiegel gemessen
 1 Wert außerhalb der Skala (34,5 Std.)

Ausscheidung	Normbereich	Underdosiert	Überdosiert	Gesamt
< 2ml/kg/h	1 (100%)	0	0	1
2-4ml/kg/h	5 (56%)	3 (33%)	1 (11%)	9
> 4ml/kg/h	3 (75%)	1 (25%)	0	4
Signifikanz	p > 0,05			n.s.

Diagramm 30

Gr. B/12h

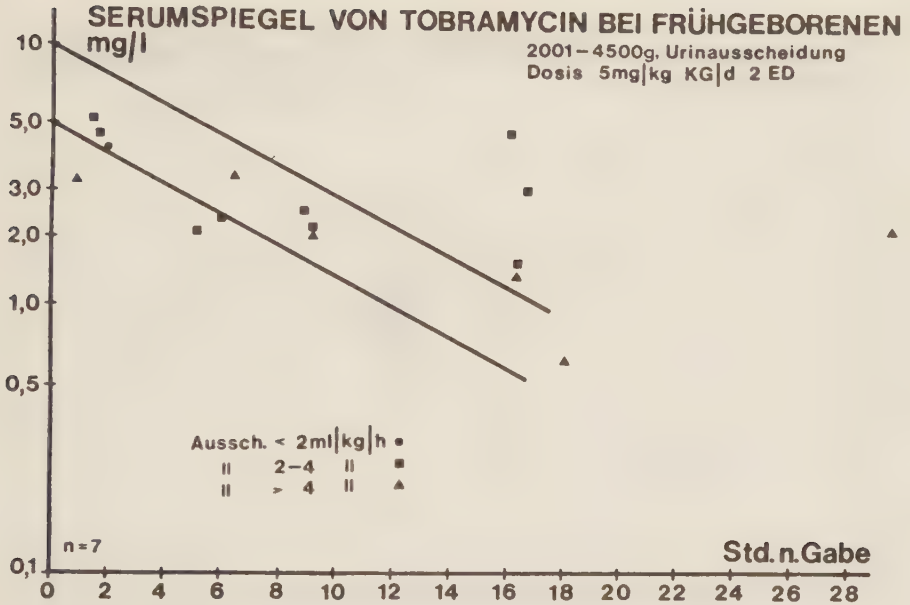


Von 4 Kindern wurden insgesamt 16 Serumspiegel gemessen

Ausscheidung	Normbereich	Unterdosiert	Überdosiert	Gesamt
< 2ml/kg/h	0	1 (100%)	0	1
2-4ml/kg/h	5 (50%)	3 (30%)	2 (20%)	10
> 4ml/kg/h	3 (60%)	2 (40%)	0	5
Signifikanz	p > 0,05			n.s.

Diagramm 31

Gr. C/12h



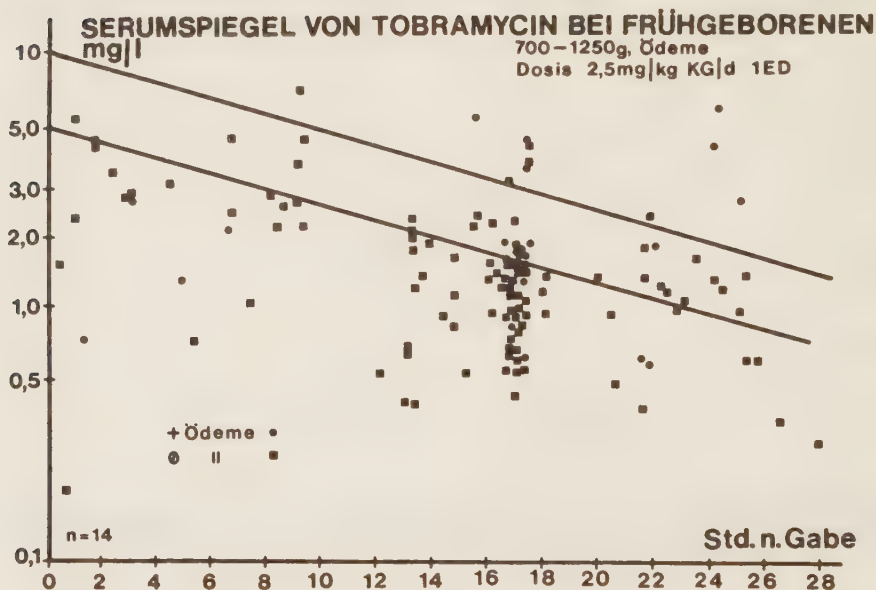
Von 7 Kindern wurden insgesamt 17 Serumspiegel gemessen
 1 Wert außerhalb der Skala (37 Std.)

Ausscheidung	Normbereich	Unterdosiert	Überdosiert	Gesamt
< 2ml/kg/h	1 (100%)	0	0	1
2-4ml/kg/h	4 (44%)	2 (22%)	3 (33%)	9
> 4ml/kg/h	3 (43%)	1 (14%)	3 (43%)	7
Signifikanz	p > 0,05			n.s.

7. Einfluß von Ödemen auf Tobramycinspiegel

Diagramm 32

Gr. A/24h



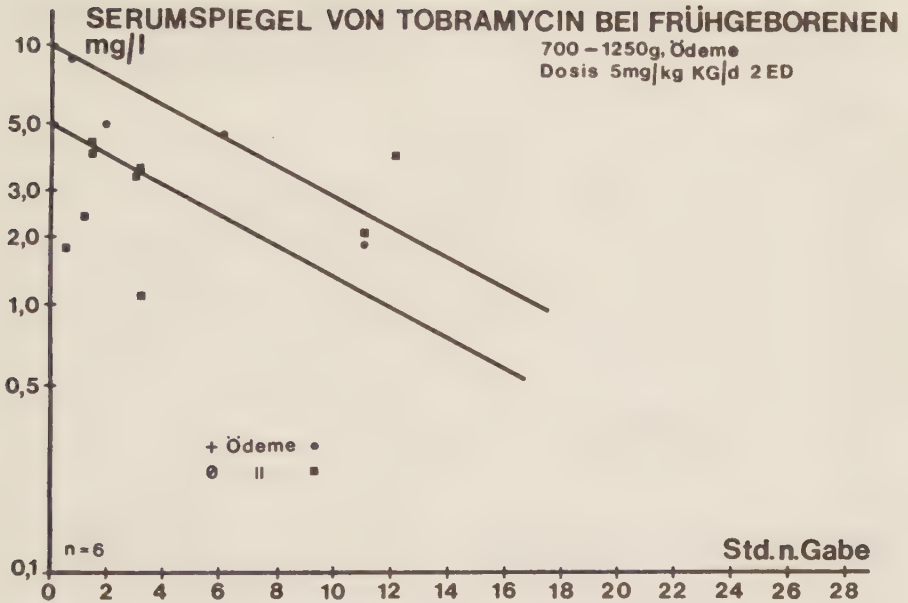
Von 14 Kindern wurden insgesamt 128 Serumspeigel gemessen

	Normbereich	Unterdosiert	Überdosiert	Gesamt
Frühgeborene mit Ödemen	7 (32%)	9 (41%)	6 (27%)	22
Frühgeborene ohne Ödeme	21 (20%)	80 (75%)	5 (5%)	106
Signifikanz	p < 0,01			

Die Kinder ohne Ödeme waren signifikant häufiger unterdosiert.

Diagramm 33

Gr. A/12h

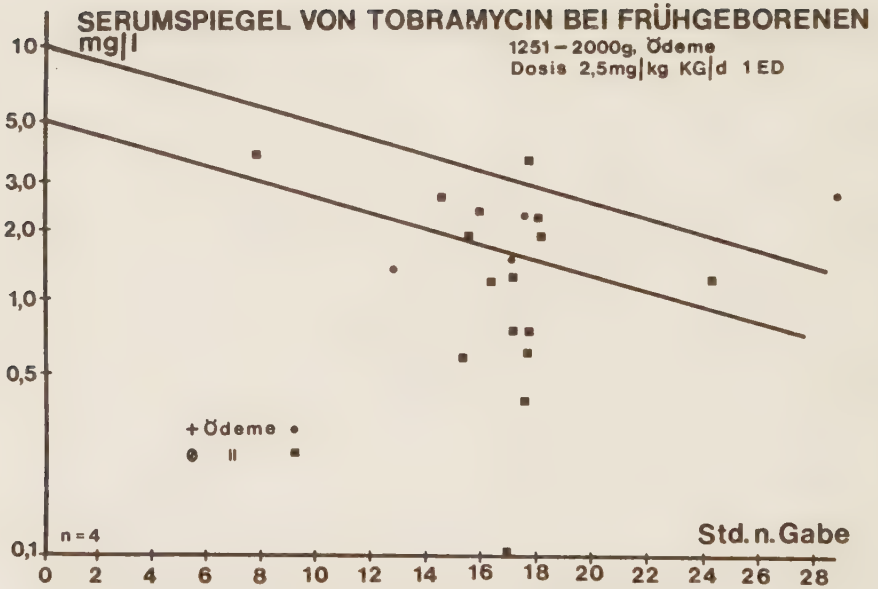


Von 6 Kindern wurden insgesamt 14 Serumspeigel gemessen

	Normbereich	Unterdosiert	Überdosiert	Gesamt
Frühgeborene mit Ödemen	3 (75%)	0	1 (25%)	4
Frühgeborene ohne Ödeme	4 (40%)	5 (50%)	1 (10%)	10
Signifikanz	p > 0,05			n.s.

Diagramm 34

Gr. B/24h

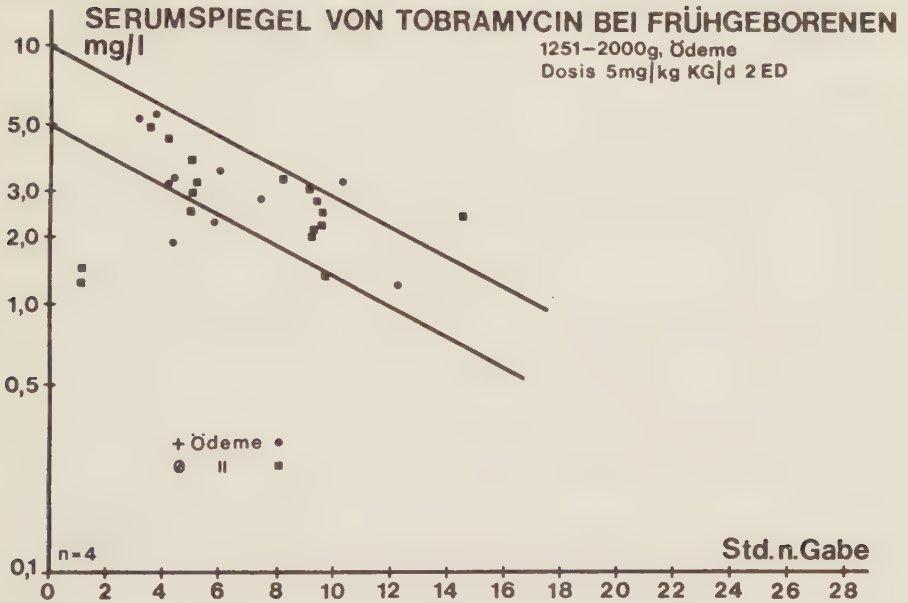


Von 4 Kindern wurden insgesamt 21 Serumspiegel gemessen
1 Wert außerhalb der Skala (34 Std.)

	Normbereich	Unterdosiert	Überdosiert	Gesamt
Frühgeborene mit Ödemen	2 (40%)	2 (49%)	1 (20%)	5
Frühgeborene ohne Ödeme	8 (47%)	8 (47%)	1 (5%)	17
Signifikanz	p > 0,05			n.s.

Diagramm 35

Gr. B/12h

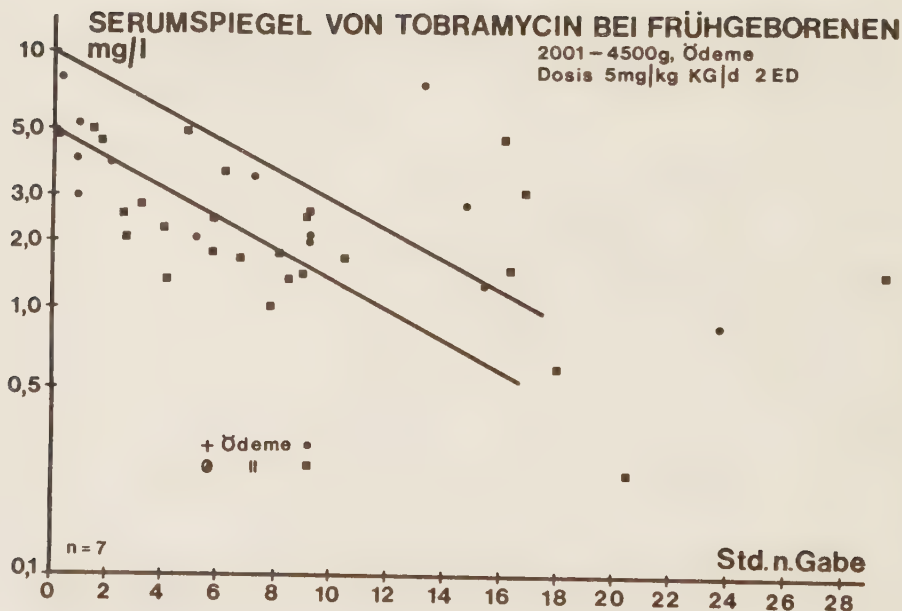


Von 4 Kindern wurden insgesamt 25 Serumspiegel gemessen

	Normbereich	Unterdosiert	Überdosiert	Gesamt
Frühgeborene mit Ödemen	7 (70%)	2 (20%)	1 (10%)	10
Frühgeborene ohne Ödeme	12 (70%)	4 (23%)	1 (5%)	17
Signifikanz	p > 0,05			n.s.

Diagramm 36

Gr. C/12h



Von 7 Kindern wurden insgesamt 39 Serumpiegel gemessen

	Normbereich	Unterdosiert	überdosiert	Gesamt
Frühgeborene mit Ödemen	6 (46%)	4 (31%)	3 (23%)	13
Frühgeborene ohne Ödeme	8 (31%)	14 (54%)	4 (15%)	26
Signifikanz	p > 0,05			n.s.

E Diskussion

I Methodik und Aussagekraft des Agar-Diffusionstests

Die einzelnen Serumproben fallen bei Frühgeborenen oft außerordentlich klein aus, so daß nicht von jeder Probe genügend Material übrig blieb, um eine Zweitbestimmung per Agar-Diffusionstest zu machen.

Schon während der Zweitbestimmung der Tobramycinspiegel durch den Agar-Diffusionstest wurde deutlich, daß die gemessenen Werte nicht mit den durch Auto ICS erhaltenen übereinstimmten. Einige Werte lagen zwei- bis dreimal so hoch, andere waren erheblich niedriger als die mit der chemischen Methode gemessenen.

Bereits in den Firmenangaben der zur Inaktivierung der ebenfalls im Serum vorhandenen Penicilline und Cephalosporine verwendeten β -Lactamase wird eine vollständige Inaktivierung der genannten Antibiotika bis zu in vivo nicht erreichten Werten garantiert (siehe iii Vorbereitung der Platten).

Trotzdem wurden in unserem Labor nochmals Kontrollbestimmungen vorgenommen, die jedoch auch eine vollständige Ausschaltung der Aktivität der erwähnten Antibiotika ergaben.

Da das Ablesen der Hemmhofdurchmesser immer durch dieselbe Person erfolgte und die Aufbewahrungsbedingungen der Proben bis zur Zweitbestimmung konstant waren (siehe Methodik), sind Abweichungen der Werte sowohl nach oben als auch nach unten hierdurch nicht zu erklären.

Bei dem Verfahren der Kinetischen Nephelometrie erfüllten die Meßwerte die Anforderungen der externen und internen Qualitätskontrolle. Die Abweichungen der Meßwerte vom Normwert lagen alle weit unter fünf Prozent.

Es muß festgestellt werden, daß die biologische Methode - abgesehen vom nötigen Aufwand an Zeit und Arbeitsvorgängen - der chemischen Serumspiegelbestimmung an Genauigkeit weit unterlegen ist.

II Übersicht über die in der Literatur angegebenen Dosierungen von Tobramycin/Gentamicin

Tabelle 12

Autoren	Dosis mg/kg	Dosisintervall in Stunden	Alter od. Geburtsgewicht
McCracken et al. 1972	2,0-2,5 i.m.	8	2 - 24 Monate
Assael et al. 1977	2,0-2,5 i.m.	12	Neugeborenes (25-42 W.)
		8	Kleinkind, älteres Kind
Wilson et al. 1977	1,15-1,6 i.m.	8	59 - 71 Jahre
Evans et al. 1978	1,25 i.v.	6	32 - 168 Monate
Siber et al. 1979	60mg/m ² i.v.	8	8 Monate - 73 Jahre
Szeffler et al. 1980	2,5 i.m.	18	<35 W Gestationsalter 1. Lebenswoche
	2,5 i.m.	12	>35 W Gestationsalter 1. Lebenswoche
	2,5 i.m.	8	>35 W Gestationsalter 2. Lebenswoche
Cordero et al. 1982	2,5 i.v.	12	Frühgeborene 700 - 2500 g
Itsarayoungyen et al. 1982	2,5 i.m.	12	Neugeborene ≤ 3 Tage
Nahata et al. 1983	2,5 i.m.	12	30 - 40 Wochen Gestationsalter
Arbeter et al. 1983	2,2 x errechnete $t_{1/2}$ Elimination	8 - 12	27-40 W Gestationsalter 1.-9. Lebenstag
Mulhall et al. 1983	2,25 i.v./i.m.	12	25-40 W Gestationsalter 700 - 4300 g.
Leff et al. 1984	2,5 i.v.	12	Neugeborenes 26-41 W. 820 - 3900 g.
Hendeles et al. 1987	2,9±0,5 i.v.	6 - 8	3-15 Jahre cystische
	2,8±0,2 i.v.	6 - 8	18-27 Jahre Fibrose
	2,3±0,6 i.v.	6 - 8	4-17 Jahre Kontrolle

Untersuchungen über die Serumspiegel von Tobramycin, besonders bei sehr kleinen Frühgeborenen (< 1000 g), wurden bisher nur vereinzelt durchgeführt (25, 58, 60, 32), so daß es angebracht schien, die bisherigen Ergebnisse zu sichten und der Frage nachzugehen, inwieweit sie auf sehr kleine Frühgeborene übertragbar sind.

Aus Tabelle 12 wird ersichtlich, wie unterschiedlich die Dosisempfehlungen für Frühgeborene in der Literatur sind. Dies läßt sich durch die besonderen Gegebenheiten sowohl bei Frühgeborenen als auch zusätzlich bei Aminoglykosiden erklären.

Es besteht grundsätzlich eine erhebliche intra- und interindividuelle Schwankungsbreite der Pharmakokinetik von Aminoglykosiden, die außerdem noch je nach Reife und Gestationsalter des Frühgeborenen variiert.

Da Aminoglykoside, wie schon erwähnt, eine geringe therapeutische Breite haben, ist die Grenze zwischen effektivem antibakteriellen und toxischem Spiegel schnell erreicht.

Hier stellt sich nun die Frage nach der Aminoglykosidtoxizität bei Frühgeborenen.

III Probleme der Aminoglykosidtoxizität bei Frühgeborenen

Wie schon in der Einleitung kurz erwähnt, ist man sich über den Grad der Toxizität von Aminoglykosiden bei Früh- und Neugeborenen noch unklar. Cordero et al. (11) geben als mögliche Gründe für das Fehlen von Nierenschädigungen und Gehörausfällen bei Neugeborenen eine relativ kurze Dauer der Aminoglykosidtherapie (5 Tage), sowie normale Nierenfunktion und geringe Inzidenz an perinataler Asphyxie in ihrer Untersuchungsgruppe an.

Im Vergleich zu den besonderen Risikofaktoren bei Frühgeborenen (unreife Nierenfunktion, perinatale Asphyxie, Anwendung von Diuretika, eventuelle Langzeittherapie mit Aminoglykosiden, ungenügendes therapeutisches drug monitoring und damit die Gefahr zu hoher Maximal- und Minimalserumspiegel) mag die Höhe der Ototoxizität gering erscheinen, doch dürfte die Erklärung dafür (Assael et al. (4)) in den bis jetzt ungenügenden Möglichkeiten zur Untersuchung der vestibulären Funktion bei so unreifen Kindern liegen.

Für die Ototoxizität ist der größte Risikofaktor die Kumulation des Aminoglykosids durch die relative Unreife der kindlichen Niere.

Eine weitere Rolle spielt auch eine eventuelle Hypoxämie, die nicht nur per se das Nervensystem schädigen, sondern natürlich auch die glomeruläre Filtrationsrate der Niere herabsetzen kann.

Soweit bisher bekannt (4) wurden noch keine Blind-, Prospektiv- oder Vergleichsstudien über aminoglykosidinduzierte Ototoxizität bei Kindern durchgeführt. Aus den vorliegenden Ergebnissen von kleinen Gruppen von Kindern, die einer Hörprüfung nach Aminoglykosidgabe unterzogen wurden, läßt sich keine konkrete Aussage über das Ausmaß der Ototoxizität bei Kindern machen. Die einzig mögliche Feststellung ist zur Zeit die, daß es sich in der Mehrzahl der bekannt gewordenen Fälle von Ototoxizität um milde, bzw. in mehreren Fällen um vorübergehende Zustände handelte (4).

Als Parameter für die Nephrotoxizität wird in den meisten Fällen eine Erhöhung des Serumkreatinins herangezogen. In der Untersuchung von Mondorf et al. (42) wird allerdings die Aktivität der Alanin-Aminopeptidase (AAP) im 24h-Urin als hochspezifisches Enzym für den proximalen Tubulus des Menschen zusammen mit der glomerulären Filtrationsrate untersucht.

Es zeigte sich ein kumulativer Effekt bei allen getesteten Aminoglykosidantibiotika (Sisomycin, Gentamicin, Netilmicin, Tobramycin und Amikacin) auf die Membranen des proximalen Tubulus sowie ein Abfall der GFR. Die früher bei Versuchen mit Ratten gewonnenen Ergebnisse waren allerdings nicht auf die jetzige Studie mit erwachsenen Probanden übertragbar.

Elinder und Aperia (14) verwendeten als Indikator für Nephrotoxizität bei Neugeborenen die glomeruläre Filtrationsrate und β_2 -Mikroglobulin-Ausscheidung. Sie beobachteten einen signifikanten Abfall der glomerulären Filtrationsrate und einen Anstieg des β_2 -Mikroglobulins während der Gentamicin-Therapie. Daraus leiten sie ab, daß die Ausscheidung von β_2 -Mikroglobulin als Gradmesser der Nephrotoxizität bei jungen Kindern eingesetzt werden kann, vorausgesetzt, man kennt die normale β_2 -Mikroglobulin-Ausscheidung während der Entwicklung der Kinder.

Klinisch relevant scheint allerdings einzig das Ansteigen des Serumkreatinins zu bleiben, da nur dann die deutliche Verschlechterung der Nierenfunktion zum Absetzen des Medikaments führen muß (54).

Die Nephrotoxizität von Gentamicin wurde in der Mon-

dorf-Studie (42) höher eingeschätzt als die von Tobramycin. Es gibt noch weitere klinische Studien, die auch zu diesem Ergebnis kommen (57, 18, 50, 31).

Die Untersuchungen von Itsarayoungyen und Klastersky (29, 33) resultieren allerdings in der Feststellung, daß beide Aminoglykoside gleich sicher seien.

Smith et al. (54) kritisieren sowohl an den erstgenannten als auch an den letzteren Studien, daß die Patientenzahlen zu klein, die Therapie nicht randomisiert, Dosierung und Aminoglykosidblutspiegel nicht kontrolliert und die wissenschaftliche Auswertung der Toxizität nicht in einer Doppel-Blindstudie durchgeführt worden sei. Nichtsdestotrotz kamen sie in ihrer Doppel-Blindstudie zu dem Ergebnis, daß Tobramycin weniger oft (9 von 74) nephrotoxisch war als Gentamicin (19 von 72). Nephrotoxizität war auch hier definiert als Anstieg des Serumkreatinins. Während also zum gegenwärtigen Zeitpunkt noch keine Einigkeit in der Literatur über das Ausmaß der Nephrotoxizität einzelner Aminoglykoside bei Frühgeborenen und Neugeborenen herrscht, so steht doch zweifelsfrei fest, daß Aminoglykoside bei Erwachsenen bei Überschreiten gewisser Dosisgrenzen mit Nephrotoxizität korreliert sind.

Experimentell konnte sowohl bei Hunden als auch beim Menschen nachgewiesen werden, daß sich Aminoglykoside besonders in der Nierenrinde anreichern (37).

Bei Talspiegeln von über 2 mg/l wurde bei acht von einundzwanzig erwachsenen Patienten eine Verschlechterung der Nierenfunktion gefunden. Sobald die Talspiegel über 4 mg/l lagen, waren die Nieren aller fünf untersuchten Patienten geschädigt.

Mulhall et al. (43) gibt als potentiell toxische Dosen für Neugeborene von 29,7 Wochen Gestationsalter (Mittelwert) 4,4 mg/kg KG/d (Mittelwert) an, da diese Kinder Talserumspiegel von 2 mg/l oder mehr aufwiesen.

Bei Früh- und Neugeborenen ist bis jetzt noch nicht erwiesen, ob bzw. unter welchen Umständen (Nierenfunktion) Aminoglykoside nephrotoxisch wirken. Es hat sich in dieser Arbeit gezeigt, daß von nierengesunden Neugeborenen erheblich höhere Dosen benötigt werden als bisher angenommen, um die postulierten Serumspiegel zu erreichen. Hierbei wurde immer noch von den für Erwachsene gültigen Maximalspiegeln ausgegangen.

Solange die Frage der potentiellen Toxizität von Aminoglykosiden für Früh- und Neugeborene nicht zweifelsfrei beantwortet werden kann, wird man jedoch gut daran tun, sich aus Sicherheitsgründen an die für Erwachsene gültigen Grenzwerte zu halten.

Verschiedene Autoren fordern bei Anwendung von Aminoglykosiden bei Früh- und Neugeborenen individualisierte Dosierung, sowie Therapeutic Drug Monitoring (3, 55, 53, 24, 11, 8, 44, 2).

Bei der Frage der potentiellen Nephrotoxizität scheint die Gefahr einer Unterdosierung aus Angst vor Kumulation die größten Schwierigkeiten zu bereiten (52, 14). Elinder und Apeira (14) bringen in ihrer Studie die Meinung zum Ausdruck, daß die Gefahr der Nephrotoxizität durch Gentamicin bei Neugeborenen nicht überschätzt werden sollte. Sie stellen sogar die Überlegung an, ob die nephrotoxische Wirkung des Gentamicin nicht allein auf eine Sepsis zurückzuführen sein könnte.

Zur Lösung dieses Problems bietet sich das Therapeutic Drug Monitoring (TDM) an, auf das noch näher eingegangen wird.

Das Problem der Oto- und Nephrotoxizität von Aminoglykosiden bei Frühgeborenen wurde in dieser Arbeit nur kurz angesprochen. Es werden zur endgültigen Klärung eigene detaillierte Arbeiten nötig sein, wobei besonders der Zusammenhang zwischen perinataler Hypoxie und erhöhter Aminoglykosidtoxizität interessant erscheint (40).

IV Auswertung der Diagramme 1 - 36

1. Einfluß von Geburtsgewicht bzw. Schwangerschaftswochen auf Tobramycinspiegel

Wie aus den Diagrammen ersichtlich, sind besonders die kleinen und sehr unreifen Frühgeborenen bei einer Einzeldosis von 2,5 mg/kg KG/d im allgemeinen deutlich unterdosiert, wobei allerdings auch die größeren, reiferen Kinder mit der doppelten Dosis in zwei Einzeldosen noch unzureichend therapiert waren (81 % unterdosiert). Am günstigsten war das Therapieschema von 2,5 mg/kg KG/d für die Kinder der mittleren Gruppe (1251-4500 g, bzw. 32.-37.Schwangerschaftswoche), wobei 51 % im Normbereich lagen.

2. Einfluß der Behandlungsdauer auf Tobramycinspiegel

Bei Aufsplitterung der Serumspiegel der einzelnen Gruppen in 1. - 3. und 4. - 10. Tag der Therapie wird deutlich, daß in den ersten drei Therapietagen in allen Gruppen weniger Unterdosierungen vorkamen, während diese in den folgenden Tagen sprunghaft anstiegen. In der Gruppe 700 - 1250 g bis 2,5 mg/kg KG/d kletterten sie von 38 % (1.-3.Tag) auf 66 % (4.-10. Tag) und in der Gruppe 1251 - 4500 g von 6 % (1.-3. Tag) auf 44 % (4.-10.Tag), obwohl die Kinder der letztgenannten Gruppe bereits 5 mg/kg KG/d von Anfang an bekamen. Nach Korrektur der Dosis der erstgenannten Gruppe auf 5 mg/kg KG/d waren am 1.-3. Tag 75 % im Normbereich und am 4.-10. Tag immer noch 42 % der Frühgeborenen unterdosiert und 35 % im Normbereich.

3. Einfluß der Gewichtsperzentile auf Tobramycinspiegel

Betrachtet man die Serumspiegel im Hinblick auf die Gewichtsperzentilen, zeigt sich eine vergleichbare Verteilung.

Frühgeborene der Gruppe 700 - 1250 g unter der zehnten Perzentile sind mit 2,5 mg/kg KG/d zu 48 % unterdosiert (30 % Normbereich), Frühgeborene derselben Gewichtsgruppe zwischen der 10. und 50. Perzentile sogar zu 76 % (19 % Normbereich). Auch bei Verdoppelung der Dosis finden sich unter den genannten Perzentilen noch 54 % (23 % Normbereich), bzw. 38 % (63 % Normbereich) Unterdosierungen.

Ein deutliches Ansteigen der Serumspiegel findet sich in der Gewichtsgruppe 1251 - 2000 g bei Kindern zwischen der 10. und 50. Perzentile, die nach Verdoppelung der Dosis von 2,5 mg/kg KG/d (dabei 46 % unterdosiert) auf 5 mg/kg KG/d zu 80 % im Normbereich lagen.

Bei den reiferen Kindern von 2001 - 4500 g Gewicht bewegten sich die Werte bei 5 mg/kg KG/d für die Perzentilen 10 - 50 zu 53 % im Normbereich und 33 % waren dabei immer noch unterdosiert.

Auch Kinder, die über der 50. Perzentile lagen, waren bei der gleichen Dosis zu 33 % unterdosiert und nur zu 28 % im Normbereich. In dieser Gruppe gab es relativ viele Überdosierungen (39 %), die sich aber aufgrund des durch Ödeme erhöhten Gewichts letztlich auf eine eingeschränkte Nierenfunktion zurückführen ließen (siehe auch 5. Diagramme 24 - 26, 6. Diagramme 27 - 31 und 7. Diagramme 32 - 36).

4. Einfluß des Gestationsalters bzw. Alter bei Beginn der Therapie auf die Tobramycinspiegel

Was das Gestationsalter der Frühgeborenen im Zusammenhang mit dem Beginn der Aminoglykosidtherapie betrifft, so läßt sich ein ähnlicher Zusammenhang erkennen, wie der unter 2. und 3. dargestellte.

Die extrem kleinen, unreifen Frühgeborenen waren mit 2,5 mg/kg KG/d ab Geburt in 65 % der Fälle unterdosiert, während nach Korrektur der Dosis auf 5 mg/kg KG/d 52 % im Normbereich lagen, aber immer noch 33 % unterdosiert waren.

Ähnlich sieht es bei der mittleren Gruppe aus (1251 - 2000 g), wo sich nach Dosiskorrektur die Unterdosierungen von 48 % auf 20 % verminderten. Bei reiferen Kindern (2001 - 4500 g) waren auch mit 5 mg/kg KG/d nur 10 % im Normbereich und 52 % unzureichend therapiert.

Die bis jetzt unter 4. genannten Zahlen gelten alle für Frühgeborene, die ab dem Tage ihrer Geburt Tobramycin erhielten. Dies war bei den meisten Frühgeborenen der Fall, doch gab es auch einige wenige, die erst ab dem 14. Lebenstag Tobramycin benötigten. In diesen Fällen sieht man deutlich, daß eine Dosis von 2,5 mg/kg KG/d für Frühgeborene von 700 - 1250 g absolut unzureichend war, da 100 % der Werte unter dem Normbereich lagen.

Ein reiferes Kind bekam 5 mg/kg KG/d und bot dabei annähernd gleich verteilt Normalwerte, Unter- und Überdosierungen.

Auf die Bedeutung der Überdosierungen wurde bisher noch nicht eingegangen, da diese wohl eng mit der Nierenfunktion korreliert sein dürfte, wie in den nächsten Diagrammen zum Ausdruck kommt.

5. Einfluß von Kreatinin im Serum auf Tobramycinspiegel

Verfolgt man den Einfluß der Nierenfunktion in Form von Serumkreatininwerten auf die Tobramycinspiegel, so findet sich, wie zu erwarten war, bei Kindern mit Kreatininwerten bis zu 1,5 mg/dl die gleiche Verteilung wie in den Diagrammen von 1. - 4., d.h. 80 % der kleinsten Frühgeborenen waren mit 2,5 mg/kg KG/d unterdosiert, während bei einem Kreatinin von über 1,5 mg/dl mit derselben Dosis 65 % im Normbereich lagen, nur 22 % unterdosiert und immerhin 14 % überdosiert waren.

Bei der Gewichtsgruppe 1251 - 4500 g waren 50 % bei der oben genannten Dosis und Kreatininwerten unter 1,5 mg/dl unterdosiert, jedoch bei über 1,5 mg/dl nur 18 % und 64 % lagen im Normbereich.

Die Serumspiegel aller Kinder (700 - 4500 g), die 5 mg/kg KG/d erhielten, waren bei einem Kreatinin von bis zu 1,5 mg/dl zu 50 % im Normbereich, je 25 % waren unter- bzw. überdosiert. Stieg das Kreatinin über 1,5 mg/dl, so waren bei gleicher Dosis 82 % im Normbereich und je 9 % unter- bzw. überdosiert.

6. Einfluß der Urinausscheidung auf Tobramycinspiegel

Nimmt man als weiteren Parameter der Nierenfunktion die Ausscheidung hinzu, kann man auch hier die schon mehrfach beschriebene Verteilung ablesen.

Bei eingeschränkter Leistung der Niere ist die Dosis von 2,5 mg/kg KG/d meist ausreichend, während sie für Kinder mit normaler Nierenfunktion in jeder Gewichts- oder Perzentilengruppe überwiegend zu niedrig ist.

7. Einfluß von Ödemen auf Tobramycinspiegel,

Auch beim Vergleich von Frühgeborenen mit und ohne Ödeme ist klar zu erkennen, daß ödematöse, d.h. nierenfunktionsmäßig eingeschränkte Frühgeborene, besonders in den kleineren Gewichtsgruppen, mit einer Einzeldosis von 2,5 mg/kg KG/d ausreichend versorgt waren (32-75 % im Normbereich).

Das gleiche gilt für größere (1251 - 4500 g) Frühgeborene mit Ödemen bei 5 mg/kg KG/d in zwei Einzeldosen (46-78 % im Normbereich).

Auffällig ist hier, daß in der Gruppe der kleinsten Frühgeborenen mit Ödemen bei einer Dosis von 2,5 mg/kg KG/d immer noch 41 % unterdosiert, aber auch 27 % überdosiert waren, während 32 % im Normbereich lagen. Dies macht die extrem große Schwankungsbreite deutlich, mit der man bei Aminoglykosidtherapie zu rechnen hat, besonders natürlich bei so unreifen Kindern mit zusätzlich noch eingeschränkter Nierenfunktion.

V Beantwortung der Fragen unter B II und B III

Wie soeben ausführlich dargelegt, finden sich bei der Anfangsdosierung von 2,5 mg/kg KG/d vorwiegend Serumspiegel im subtherapeutischen Bereich. Nur für die ersten drei Lebenstage oder bei Kreatininwerten über

1,5 mg/dl lagen die Spiegel im erwünschten Normbereich.

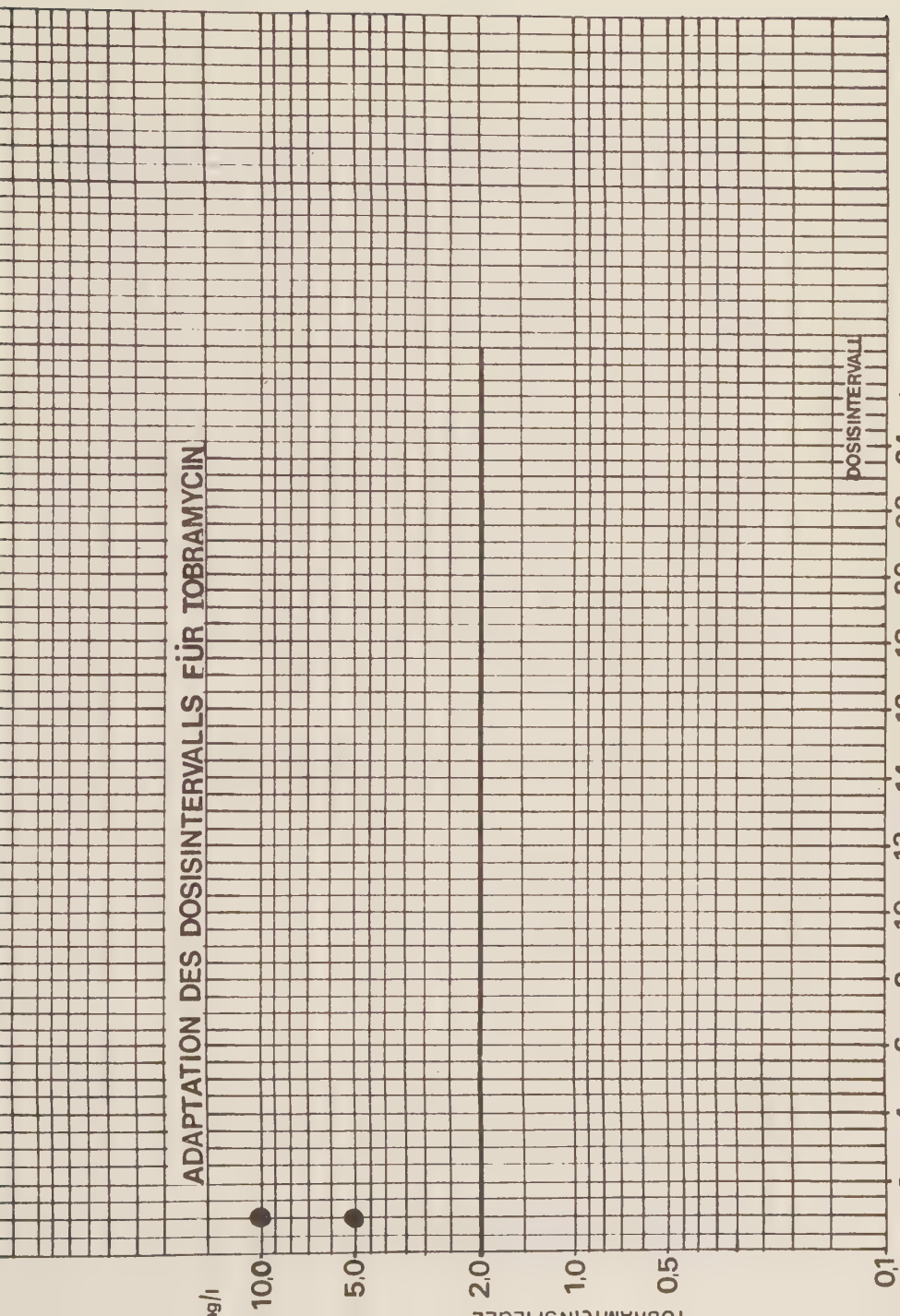
Die bereits beschriebene Methode in Anlehnung an Überlegungen von Leff et al. (36) wurde entwickelt, um eine Dosiskorrektur nach gemessenen Werten zu ermöglichen.

Das anfangs verwendete Dosierungsschema kann für die erste Dosisgabe grundsätzlich beibehalten werden. Ein Serumspiegel kurz nach Gabe (< 2 Std.) und ein weiterer nach 8 - 12 Stunden bestimmt dann, wie das Dosisintervall auszusehen hat (siehe Dosis-Nomogramm).

Änderungen der Dosisintervalle während der Therapie sind nötig. Mit zunehmender Ausreifung der kindlichen Niere und auch bei ansteigendem Gewicht, das nicht durch Ödeme bedingt ist, muß das Dosierungsintervall verkürzt werden, z.B. von 2,5 mg/kg KG/d in einer Einzeldosis auf 5 mg/kg KG/d in zwei Einzeldosen, also in diesem Fall von 24 auf 12 Stunden. Die Geschwindigkeit der Dosisanpassung richtet sich individuell nach Zustand bzw. Wachstum des Kindes. Hier ist natürlich vor allem auf bereits vorhandene oder während der Therapie auftretende Nierenfunktionsstörungen zu achten, so daß bei derartigen Komplikationen eine engmaschigere Kontrolle der Serumspiegel nötig wäre als im "Normalfall". Man sieht also, daß das Therapeutic Drug Monitoring (TDM) bei Frühgeborenen unter Aminoglykosidtherapie bis heute unumgänglich ist. Durch unser Dosis-Nomogramm läßt sich jedoch in der Regel der Abstand zwischen den Spiegelkontrollen verlängern, so daß mit geringerem Arbeits- und Kostenaufwand eine effizientere Therapie möglich wird.

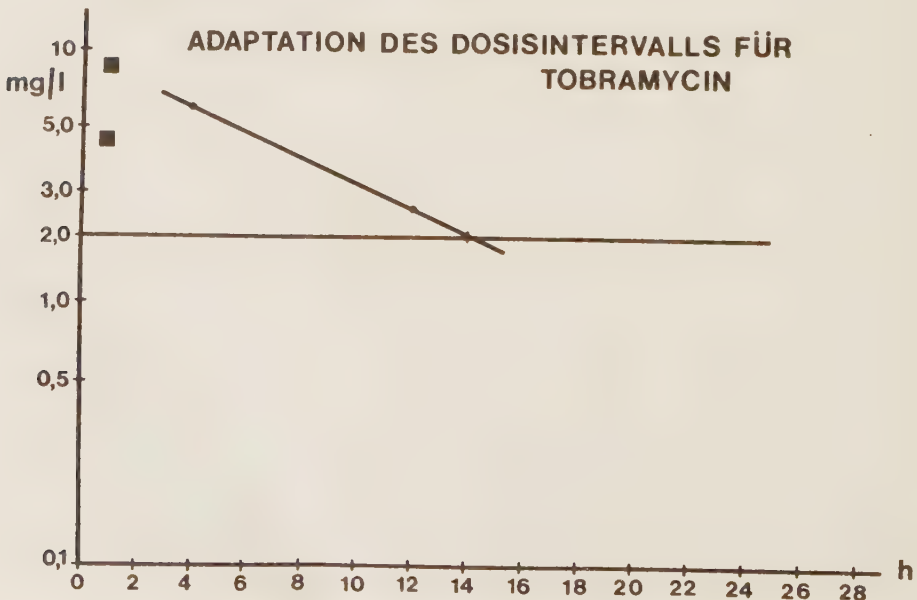
VI Dosis-Nomogramm mit Gebrauchsanleitung

Für Frühgeborene aller genannten Gewichtsgruppen mit ausreichender Nierenfunktion läßt sich nach dem unter B IV erläuterten Prinzip ein Nomogramm erstellen, wonach sich bei komplikationslosem Verlauf aus der Bestimmung eines Serumspiegels etwa eine Stunde nach der ersten Tobramycingabe und eines weiteren Spiegels während des Dosisintervalls bei gleichbleibender Einzeldosis das zukünftige Dosisintervall ablesen läßt.



Der Spitzenspiegel sollte zwischen 5 und 10 mg/l liegen. Nach Erreichen eines Fließgleichgewichts (steady state), also in der Regel nach 12 bis 24 Stunden, wird ein Spitzenspiegel gemessen (z.B. 6 mg/l 0,5 bis 1 Stunde nach Dosisgabe). Danach wird zu einem beliebigen Zeitpunkt, etwa bei klinisch notwendigen Blutabnahmen, ein weiterer Spiegel bestimmt (z.B. 2,5 mg/l zwölf Stunden nach Dosisgabe). Diese beiden Werte trägt man in das Dosis-Nomogramm ein und verbindet die Punkte durch eine Gerade. Bei gleichbleibender Einzeldosis ergibt der Schnittpunkt dieser Geraden mit der im Nomogramm bereits vorgezeichneten Geraden des Maximaltalspiegels von 2 mg/l das jeweilige Dosisintervall (in unserem ersten Beispiel also vierzehn Stunden). Abweichungen vom gewünschten Spiegel werden durch Modifikation der Einzeldosis oder des Dosisintervalls korrigiert. Abweichungen des gemessenen Spitzenspiegels können durch eine Variation der Einzeldosis, Abweichungen der Spiegel während des Dosisintervalls durch eine Änderung des Dosisintervalls korrigiert werden. Voraussetzung für dieses Vorgehen ist ein konstantes Verteilungsvolumen, was ohne wesentliche Ödementstehung während der Zeit der Therapie vorausgesetzt werden kann. Bei Frühgeborenen < 32 Schwangerschaftswochen liegt dieses Dosisintervall in der Regel zwischen 24 und 18 Stunden, bei reiferen Kindern bei etwa 12 Stunden. Eine generelle Dosierung für Frühgeborene < 32 Schwangerschaftswochen von 2,5 mg/kg KG/d ist damit abzulehnen.

Abbildung 6



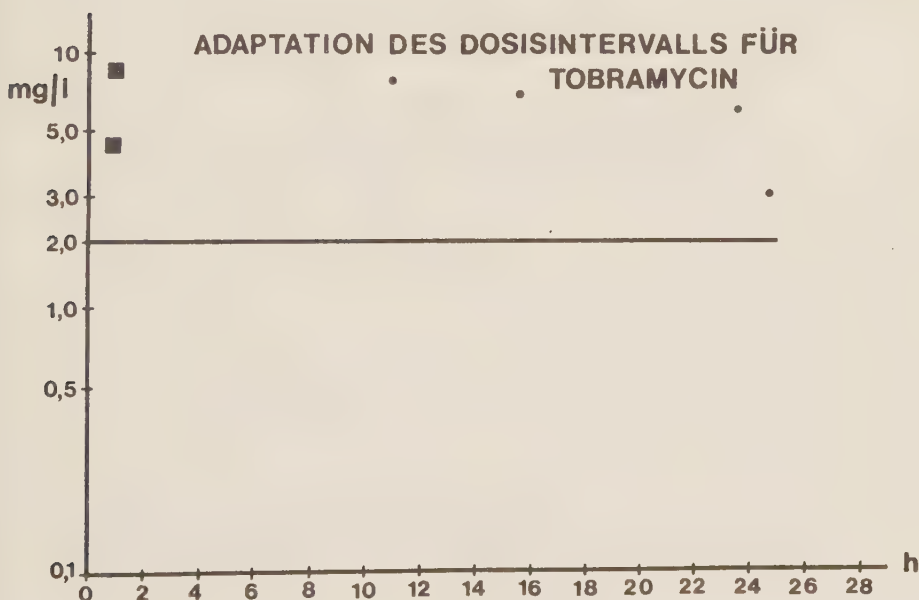
Für klinische Zwecke ist bei der ausgeprägten individuellen Variation der Serumspiegel von Tobramycin bei Frühgeborenen die eben beschriebene Methode zur Dosisbestimmung gut anwendbar. Sie ist einfach durchzuführen, erspart den Frühgeborenen wiederholte Blutabnahmen und bietet gleichzeitig ausreichende Sicherheit, die angemessene Dosierung zu erhalten. Bei der derzeit noch unsicheren Definition der gewünschten Spitzen- und Talspiegel von Tobramycin für Frühgeborene ist die Genauigkeit der Methode vergleichsweise ausreichend und dient im Hinblick auf die geringe therapeutische Breite von Tobramycin im Normalfall auch der Vermeidung von Überdosierungen.

Beispiel Nr. 1 zum Dosis-Nomogramm:

Kind Nr. 4 von Gruppe A/24 h hatte neun Stunden nach Dosierung einen Serumspiegel von 8,1 mg/l, nach 15,5 Stunden 6,8 mg/l und 27 Minuten vor der nächsten Dosierung noch 6,2 mg/l.

Abbildung 7

Beispiel Nr. 1 zum Dosis-Nomogramm



Alle Werte lagen oberhalb des Normbereichs. Zur gleichen Zeit schwankte der Kreatininspiegel zwischen 3,2 und 2,2 mg/dl.

24,5 Stunden nach der letzten Dosisgabe war der Tobramycinspiegel 2,75 mg/l und damit über dem erwünschten Wert von 2 mg/l. 48,5 Stunden später war der Spiegel 1,3 mg/l und nach 73 Stunden 0,49 mg/l.

Inzwischen war auch der Kreatininspiegel auf 1,5 mg/dl gesunken, so daß an diesem Tag die Tobramycingabe wieder im 24-Stunden-Intervall fortgesetzt werden konnte.

Beispiel Nr. 2 zum Dosis-Nomogramm:

Kind Nr. 7 aus Gruppe A/24 h hatte eine Anfangsdosierung von 2,5 mg/kg KG/d. Mit zunehmendem Alter des Kindes war diese jedoch nicht mehr ausreichend, wie die Serumspiegel zeigten,

(15 Stunden nach Dosisgabe 1,70 mg/l
15,5 Stunden nach Dosisgabe 1,65 mg/l
14,5 Stunden nach Dosisgabe 1,03 mg/l
16 Stunden nach Dosisgabe 1,49 mg/l)

so daß bei gleicher Einzeldosis das Dosisintervall auf 12 Stunden verkürzt wurde.

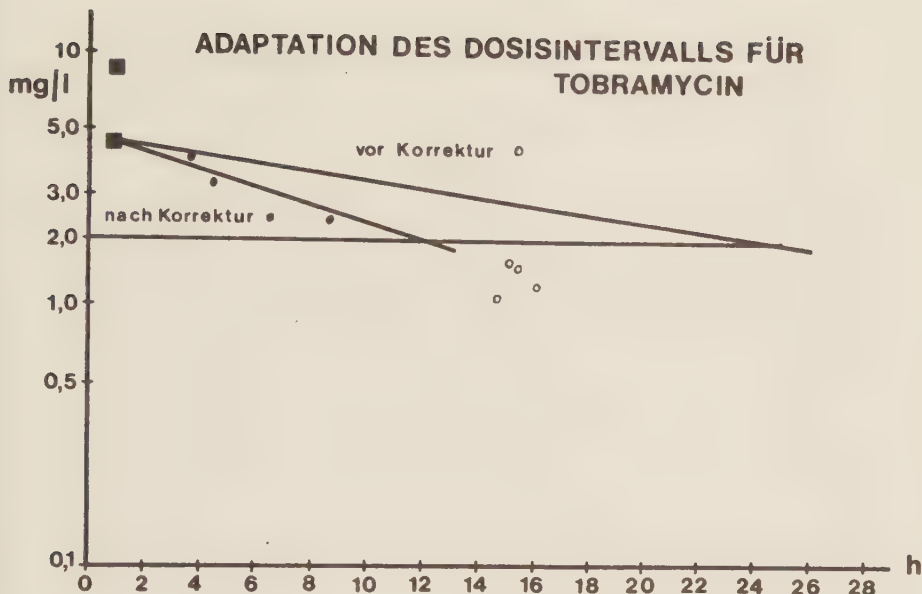
(Serumspiegel nun:
8,5 Stunden nach Dosisgabe 2,84 mg/l
4 Stunden nach Dosisgabe 4,8 mg/l
5 Stunden nach Dosisgabe 3,25 mg/l)

Abbildung 8

Beispiel Nr. 2 zum Dosis-Nomogramm

>>>>>>>>>>

ADAPTATION DES DOSISINTERVALLS FÜR TOBRAMYCIN



Nach unseren Untersuchungen ergibt sich folgendes:

Nach dem von uns verwendeten Dosierungsschema lagen die Serumspiegel der meisten nierengesunden Frühgeborenen in den ersten drei Behandlungstagen im gewünschten Normbereich. Ab dem vierten Tag traten jedoch gehäuft Unterdosierungen auf, wenn das Dosisintervall unverändert bleibt. Unsere Dosisempfehlungen lauten deshalb:

Anfangsdosis für alle Frühgeborenen 5 mg/kg KG/d

Kontrolle der Serumspiegel wie beschrieben (Kap. VI) und danach Festlegen des tatsächlichen Dosierungsintervalls für die nächsten Tage. Therapeutic Drug Monitoring ist weiterhin nötig, um die Dosis dem fortschreitenden Reifezustand des Frühgeborenen anzupassen (Kap. V).

Diese Empfehlungen gelten für nierengesunde Frühgeborene. Ist die Nierenfunktion von Anfang an eingeschränkt, beginnt man mit einer einmaligen Dosis von 2,5 mg/kg KG, kontrolliert in kürzeren Abständen den Serumspiegel und bestimmt danach das Dosisintervall. Das von uns erstell-

te Dosis-Nomogramm ist für die klinische Anwendung hinreichend genau und erlaubt eine zuverlässige Dosierung von Tobramycin. Dabei müssen die Serumspiegel weniger oft kontrolliert werden, was sowohl den Frühgeborenen zuträglich ist, als auch Arbeitszeit und Kosten einspart.

In zunehmendem Maße ist es möglich, auch sehr unreife Kinder am Leben zu erhalten und bis heute sind Aminoglykosidantibiotika dabei ein unverzichtbarer Bestandteil, um auftretende Infektionen zu bekämpfen. Aus diesen Gründen wären zur Optimierung der Therapie Untersuchungen wünschenswert, die zweifelsfrei klären, wo die Dosisgrenzen von Tobramycin und anderer Aminoglykoside speziell für Frühgeborene liegen.

F Zusammenstellung der Ergebnisse

Tabelle 13 Übersicht über den Einfluß der untersuchten Parameter auf Tobramycinserumspiegel

Kriterium	Dosis mg/kg KG/d	Serumspiegel			Signi- fikanz
		unter-	norm-	überdosiert	
700-1250 g	2,5	häufiger			p < 0,05
700-1250 g	5,0	kein Unterschied			n.s.
1251-2000 g	2,5	kein Unterschied			n.s.
1251-2000 g	5,0				n.s.
2001-4500 g	5,0	kein Unterschied			n.s.
700-1250 g Kreatinin ≤1,5mg/dl	2,5	häufiger			p < 0,01
	5,0	kein Unterschied			n.s.
1251-4500 g Kreatinin ≤1,5mg/dl	2,5	kein Unterschied			n.s.
	5,0				n.s.
700-1250 g Urinaussch. 2>4ml/kg/h	2,5	häufiger			p < 0,05
	5,0	kein Unterschied			n.s.
1251-2000 g Urinaussch. 2>4ml/kg/h	2,5	kein Unterschied			n.s.
	5,0				n.s.
2001-4500 g Urinaussch. 2>4ml/kg/h	5,0	kein Unterschied			n.s.
700-1250 g Ø Ödeme	2,5	häufiger			p < 0,01
	5,0	kein Unterschied			n.s.
1251-2000 g Ø Ödeme	2,5	kein Unterschied			n.s.
	5,0				n.s.
2001-4500 g Ø Ödeme	5,0	kein Unterschied			n.s.

6 Schlußfolgerungen und Zusammenfassung

1. Eine generelle Dosierung von Tobramycin von 2,5 mg/kg KG/d für Frühgeborene hat sich als zu gering erwiesen, da die Serumspiegel nach dem dritten Lebenstag insuffizient werden.
2. Es zeigen sich erhebliche interindividuelle Schwankungen - denen mit Therapeutic Drug Monitoring Rechnung getragen werden muß.
3. Als Anfangsdosis für alle nierengesunden Früh- und Neugeborenen sind 5 mg/kg KG/d zu empfehlen.
4. Spitzenspiegelkontrollen nach ca. 2 - 3 Dosisintervallen (steady state) sind sinnvoll, um therapeutisch wirksame Serumspiegel zu garantieren.
5. Eine weitere Serumspiegelkontrolle zu beliebiger Zeit danach, aber v o r der nächsten Dosisgabe, ist erforderlich.
6. Modifikation des Dosisintervalls oder der Dosis nach dem Dosis-Nomogramm.

H Liste der Tabellen

- | | |
|---------|--|
| Tab. 1 | Antibakterielle Aktivität von Gentamicin und Tobramycin (MHK 90, nach 13) |
| Tab. 2 | Antibakterielle Aktivität von Gentamicin und Tobramycin (MHK 50, nach 37) |
| Tab. 3 | Gewichtsgruppen/Dosierungsintervall |
| Tab. 4 | Gewichts- und Altersverteilung |
| Tab. 5 | Patiententabelle A/24h |
| Tab. 6 | Patiententabelle A/12h |
| Tab. 7 | Patiententabelle B/24h |
| Tab. 8 | Patiententabelle B/12h |
| Tab. 9 | Patiententabelle C/12h |
| Tab. 10 | Anzahl und Verteilung der Serumspiegel |
| Tab. 11 | Serumspiegel in mg/l - Vergleich biologische gegen chemische Methode |
| Tab. 12 | Gentamicin/Tobramycin - Übersicht der Dosisempfehlungen in der Literatur |
| Tab. 13 | Übersicht über den Einfluß der untersuchten Parameter auf Tobramycinserumspiegel |

I Liste der Abbildungen

- | | |
|--------------------|--|
| Abbildung 1 | Strukturformel von Tobramycin |
| Abbildung 2 | Prinzip der kongruenten Dreiecke |
| Abbildung 3 | Dosis-Nomogramme für Tobramycin |
| Abbildung 4 | Korrelation zwischen chemischer und biologischer Tobramycinspiegelbestimmung |
| Abbildung 5 | Original Dosis-Nomogramm für Tobramycin |
| Abbildung 6 | Dosis-Nomogramm zur Adaptation des Dosisintervalls für Tobramycin mit Gebrauchsanleitung |
| Abbildung 7 | Beispiel Nr. 1 zum Dosis-Nomogramm |
| Abbildung 8 | Beispiel Nr. 2 zum Dosis-Nomogramm |

J Liste der Abkürzungen

CF	Cystische Fibrose
D	Diagramm
ED	Einzeldosis
FG	Frühgeborenes
KG	Körpergewicht
MHK	Minimale Hemmkonzentration
SSW	Schwangerschaftswochen
TDM	Therapeutic Drug Monitoring
TS	Tobramycinspiegel
W	Woche
n.s.	nicht signifikant

K Bibliographie

- 1 G. Acocella and R. Conti (1980): Interaction Of Rifampicin With Other Drugs.
Tubercle 61, 171-177
- 2 A.M. Arbeter, C.L. Sacchar, S. Eisner, E. Sarni and S.J. Yaffe (1983): Tobramycin Sulfate Elimination In Premature Infants.
J. Pediatr. 103, 131-135
- 3 B.M. Assael, V. Gianni, A. Marini, P. Peneff and F. Sereni (1977): Gentamicin Dosage In Preterm And Term Neonates.
Arch.Dis.Child. 52, 883-886
- 4 B.M. Assael, R. Parini, F. Rusconi and G. Cavanna (1982): Influence Of Intrauterine Maturation On The Pharmacokinetics Of Amikacin In The Neonatal Period.
Pediatr.Res. 16, 810-815
- 5 B.M. Assael, R. Parini and F. Rusconi (1982): Ototoxicity Of Aminoglykoside Antibiotics In Infants And Children.
Pediatr.Inf.Dis. 1, 357-365
- 6 B.M. Assael, C. Chiabrando, L. Gagliardi, A. Nosedà, F. Bamoto and M. Salmona (1985): Prostaglandins And Aminoglykoside Nephrotoxicity.
Toxicol.and Appl.Pharmacol. 78, 386-394
- 7 R.E. Black, W.K. Lau, R.J. Weinstein, L.S. Young and W.L. Hewitt (1976): Ototoxicity Of Amikacin.
Antimicrob.Agents Chemother. 9, 956-961
- 8 L.O. Boréur: Principles Of Pediatric Pharmacology.
Churchill, Livingston, 1982
- 9 L. Cavalli-Sforza: Biometrie.
Zweite Auflage, Gustav Fischer Verlag, Stuttgart, 1969.
- 10 R.J. Cipolle, R.D. Seifert, D.E. Zaske, R.G. Strate (1980): Systematically Individualized Tobramycin Dosage Regimens.
J.Clin.Pharmacol. 10, 70
- 11 L. Cordero, L. Arwood, C. Hann and J. Visconti (1982): Serum Tobramycin Levels In Low And Very Low Birth Weight Infants.
OSU Col.of Med.University Hospital, Dept.of Pediatrics, Columbus, Ohio
- 12 R.H. Cowan, A.F. Jukkola, B.S. Arant (1980): Pathophysiologic Evidence Of Gentamicin Nephrotoxicity In Neonatal Puppies. - Pediatr.Res. 14, 1204-1211

- 13 V. Dhawan, E. Marso, W.J. Martin, et al. (1977): In Vitro Studies With Netilmicin Compared With Amikacin, Gentamicin And Tobramycin. *Antimicrob. Agents Chemother.* 11, 64-73
- 14 G. Elinder and A. Aperia (1983): Development Of Glomerular Filtration Rate And Excretion Of β_2 -Microglobulin In Neonates During Gentamicin Treatment. *Acta Paediatr. Scand.* 72, 219-224
- 15 W.E. Evans, S. Feldman, L.F. Barker, M. Ossi and S. Chaudhary (1978): Use Of Gentamicin Serum Levels To Individualize Therapy In Children. *J. Pediatr.* 93, 133-137
- 16 W.E. Evans, S. Feldman, M. Ossi, R. Taylor, S. Chaudhary, E.T. Melton and L.F. Barker (1979): Gentamicin Dosage In Children: A Randomized Prospective Comparison Of Body Weight And Body Surface Area As Dose Determinants. *J. Pediatr.* 94, 139-143
- 17 B. Everett and W.B. Blythe (1986): Das nephrotoxische Potential verschiedener pharmakologischer Substanzen. *Extracta Paediatrica*, Band 10, Heft 1
- 18 W.E. Fee Jr., V. Vierra, G.R. Lathrop (1978): Clinical Evaluation Of Aminoglycoside Toxicity: Tobramycin Versus Gentamicin, A Preliminary Report. *J. Antimicrob. Chemother.* 4, Suppl. A, 31-36
- 19 T. Finitzo-Hieber, G.H. McCracken, K.C. Brown (1985): Prospective Controlled Evaluation Of Auditory Function In Neonates Given Netilmicin Or Amikacin. *J. Pediatr.* 106, 129-136
- 20 C.A. Friedman et al. (1982): Gentamicin In Asphyxiated Neonates: Relationship To Mean Arterial Blood Pressure And Urine Output. *Pediatr. Pharmacol.* 2, 189
- 21 P. Gillett, R. Wise, V. Melikian, R. Falk (1976): Tobramycin/Cephalotin Nephrotoxicity. *The Lancet*, March 6, 547
- 22 E. Gladtko, H.M. von Hattingberg: *Pharmacokinetics*. Springer Verlag, New York, 1979
- 23 B. Granati, B.M. Assael, M. Chung, C. Montini, R. Parini, P. Pollazzon, L. Gagliardi, E. Radwansky and F.F. Rubaltelli (1985): Clinical Pharmacology Of Netilmicin In Preterm And Term Newborn Infants. *J. Pediatr.* 106, 664-669

- 24 D.B. Haughey, D.M. Hilligos, A. Grassi and J.J. Schentag (1980): Two-Compartment Gentamicin Pharmacokinetics In Premature Neonates: A Comparison To Adults With Decreased Glomerular Filtration Rates.
J. Pediatr. 96, 325-330
- 25 G. Heimann, St. Schug, U. Bergt (1983): Pharmakokinetik der kombinierten Antibiotikatherapie beim Neugeborenen.
Monatsschr. Kinderheilk. 131, 58-62
- 26 L. Hendeles, R.P. Iafrate, P.C. Stillwell, J.A. Mangos (1987): Individualizing Gentamicin Dosage In Patients With Cystic Fibrosis: Limitations To Pharmacokinetic Approach.
J. Pediatr. 110, 303-310
- 27 J.P. Hieber, H. Kusmiesz, J.D. Nelson (1980): Kanamycin In Children: Pharmacology And Lack Of Toxicity Of An Increased Dosage Regimen.
J. Pediatr. 96, 1089-1091
- 28 J.H. Hull, F.A. Sarubbi (1976): Gentamicin Serum Concentrations: Pharmacokinetic Predictions.
Ann.Intern.Med. 85, 183-189
- 29 S. Itsarayoungyen, L. Riff, V. Schauf, L. Hamilton, J. Otrembiak, D. Vidyasagar (1982): Tobramycin And Gentamicin Are Equally Safe For Neonates: Results Of A Double-Blind Randomized Trial With Quantitative Assessment Of Renal Function.
Pediatr.Pharmacol. 2, 143-155
- 30 D.A. Kafetzis, C.A. Sinamotis, S. Kitsiori-Tzeh, C.J. Papadatos (1978): Tobramycin Dosage In Infants And Children.
The Lancet 2, 1264
- 31 G. Kahlmeter, T. Hallberg, C. Kamme (1978): Gentamicin And Tobramycin In Patients With Various Infections-Concentrations In Serum And Urinary Excretion.
J. Antimicrob.Chemother. 4, Suppl. A, 37-45
- 32 J.M. Kaplan, G.H. McCracken, M.L. Thomas, L.J. Horton, N. Davis (1973): Clinical Pharmacology Of Tobramycin In Newborn Infants.
Amer.J.Dis.Child. 125, 656
- 33 J. Klastersky, D. Daneau, G. Swings and D. Weerts (1974): Antibacterial Activity In Serum And Urine As A Therapeutic Guide In Bacterial Infections.
J.of Infect.Dis. 129, 187-193

- 34 J. Klastersky, C. Hensgens, A. Henri, D. Daneau (1974): Comparative Clinical Study Of Tobramycin And Gentamicin.
Antimicrob.Agents Chemother. 5, 133-138
- 35 H. Knothe in: Hitzenberg (Hrsg.): Aminoglykosid-Antibiotika.
Urban und Schwarzenberg, München, 1978, 1
- 36 R.D. Leff, R.D. Andersen, R.J. Roberts (1984): Simplified Gentamicin Dosing In Neonates: A Time-And-Cost-Efficient Approach.
Pediatr.Infect.Dis. 3, 208-212
- 37 H. Lode (Hrsg.): Aminoglykosid-Antibiotika im aktuellen Vergleich.
Stuttgart, New York; Schattauer Verlag, 1979
- 38 G.H. McCracken and L.G. Jones (1970): Gentamicin In The Neonatal Period.
Amer.J.Dis.Child. 120
- 39 G.H. McCracken (1972): Clinical Pharmacology Of Gentamicin In Infants 2 To 24 Months Of Age.
Amer.J.Dis.Child. 124, 884-887
- 40 G.H. McCracken, C.M. Ginsburg, T.C. Zweighaft and J. Clahsen (1980): Pharmacokinetics Of Rifampicin In Infants And Children: Relevance To Prophylaxis Against Haemophilus Influenzae Type B Disease.
Pediatrics 66, 17-21
- 41 R.D. Moore, C.R. Smith, P.S. Lietman (1984): Association Of Aminoglykoside Plasma Levels With Therapeutic Outcome In Gram-Negative Pneumonia.
Amer.J.Med. 77, 657-662
- 42 A.W. Mondorf, J. Breier, J. Hendus, J.E. Scherberich, G. Mackenrodt, P.M. Shah, W. Stille und W. Schoeppe (1978): Wirkung der Aminoglykoside auf den proximalen Tubulus der menschlichen Niere.
Europ.J.Clin.Pharmacol. 13, 133-142
- 43 A. Mulhall, J. de Louvois, R. Hurley (1983): Incidence Of Potentially Toxic Concentrations Of Gentamicin In The Neonate.
Arch.Dis.Child. 58, 897-900
- 44 M.C. Nahata, D.A. Powell, R.P. Gregoire, R.E. McClead, J.A. Menke, R.G. Bickers and J.P. Glazer (1983): Tobramycin Kinetics In Newborn Infants.
J.Pediatr. 103, 136-138

- 45 R. Parini, F. Rusconi, G. Cavanna, E. Vigliani, L. Cornacchia and B.M. Assael (1982): Evaluation Of The Renal And Auditory Function Of Neonates Treated With Amikacin.
Dev.Pharmacol.Ther. 5, 33-46
- 46 H.D. Riley Jr., T. Rubio, W. Hinz et al. (1971): Clinical And Laboratory Evaluation Of Gentamicin In Infants And Children.
J.Infect.Dis. 124, 236-246
- 47 A.M. Ristuccia (1984): Aminoglykosides. In: A.M. Ristuccia, B.A. Cunha, eds.: Antimicrobial Therapy.
Ravenna Press, New York
- 48 R. Roos, H.M. von Hattingberg, B.H. Belohradsky, W. Marget (1980): Pharmacokinetics Of Cefotixin In Premature And Newborn Infants Studied By Continuous Serum Level Monitoring During Combination Therapy With Penicillin And Amikacin.
Infection 8, 1-6
- 49 U.B. Schaad, G.H. McCracken and J.D. Nelson (1980): Clinical Pharmacology And Efficacy Of Vancomycin In Pediatric Patients.
J.Pediatr. 96, 119-126
- 50 J.J. Schentag, M.E. Plaut, F.B. Cerra, P.B. Wels, P. Walcak, R.J. Buckley (1979): Aminoglycoside Nephrotoxicity In Critically Ill Surgical Patients.
J.Surg.Res. 26, 270-279
- 51 G.R. Siber, A.L. Smith and M.L. Levin (1979): Predictability Of Peak Serum Gentamicin Concentration With Dosage Based On Body Surface Area.
J.Pediatr. 94, 135-138
- 52 C. Simon und W. Stille: Antibiotikatherapie in Klinik und Praxis.
Schattauer Verlag, Stuttgart, New York, 1982, 4
- 53 S. Sirinavin, G.H. McCracken and J.D. Nelson (1980): Determining Gentamicin Dosage In Infants And Children With Renal Failure.
J.Pediatr. 96, 331-334
- 54 C.R. Smith, J.J. Lipsky, O.L. Laskin, D.B. Hellmann, E.D. Mellits, J. Longstreth and P.S. Lietman (1980): Double-Blind Comparison Of The Nephrotoxicity And Auditory Toxicity Of Gentamicin And Tobramycin.
New Engl.J.Med. 302, 1106-1109

- 55 S.Z. Szeffler, R.J. Wynn, D.F. Clark, S. Buckwald, D. Shen and J.J. Schentag (1980): Relationship Of Gentamicin Serum Concentrations To Gestational Age In Pre-term And Term Neonates.
J.Pediatr. 97, 312-315
- 56 B. Vogelstein, A.A. Kowarsky and P.S. Lietman (1977): The Pharmacokinetics Of Amikacin In Children.
J.Pediatr. 91, 333-339
- 57 B.D. Walker, L.O. Gentry (1976): A. Randomized Comparative Study Of Tobramycin And Gentamicin In The Treatment Of Acute Urinary Tract Infections.
J.Infect.Dis. 134, Suppl.: 146-149
- 58 G. Williams, A.B. Stroebel, H. Richardson, J.L. Watts (1979): Pharmacokinetics Of Tobramycin In Low-Birth Weight Newborn Infants. In: Current Chemotherapy. Proceedings Of The Interscience Conference On Antimicrobial Agents And Chemotherapy. Washington D.C. 1979 Am.Society for Microbiology, 1163
- 59 P. Wilson, R.T. Ramsden (1977): Immediate Effects Of Tobramycin On Human Cochlea And Correlation With Serum Tobramycin Levels.
Brit.Med.J. 1, 259-261
- 60 H. Yoshioka, M. Takimot, K. Fujita, S. Matuyama (1979): Pharmacokinetics Of Tobramycin In The Newborn.
Infection 7, 180

Herzlich bedanken möchte ich mich bei:

Herrn Prof. Dr. R. Roos für seine geduldige und sachkundige Anleitung zur Anfertigung dieser Arbeit, den Mitarbeiterinnen des bakteriologischen Labors des Dr. von Hauner'schen Kinderspitals, Universitätskinderklinik München, sowie Frau Feder vom Fotolabor der Klinik.

Mein besonderer Dank gilt jedoch meinen Eltern, die mir das Medizinstudium und somit auch diese Dissertationsarbeit erst ermöglicht haben.

München, den 01. 04. 1988

Lebenslauf von Silvia Gabriele Christel König

- 18.09.1954 geboren in Darmstadt
 Vater: Paul-Heinz König, Buchhalter
 Mutter: Wilma König, geb. Thiele, Hausfrau
- 1961 - 62 Elly-Heuß-Knapp-Grundschule, Darmstadt
- 1962 Umzug nach München
- 1962 - 64 Forstenrieder Grundschule, München
- 1962 - 74 Gymnasium der Armen Schulschwestern
 von Unserer Lieben Frau am Anger, München
- 1974 Abitur
- 1974 - 80 Studium der Anglistik und Geschichte
 für das Lehramt an Gymnasien an der
 Ludwig-Maximilian-Universität, München
- 1980 Erstes Staatsexamen in Anglistik und
 Geschichte
- 1979 - 86 Studium der Humanmedizin an der
 Ludwig-Maximilian-Universität, München
- 1982 Ärztliche Vorprüfung
- 1983 Erstes Staatsexamen
- 1985 Zweites Staatsexamen
- 1985 Praktisches Jahr am Zentralklinikum Augsburg
 (Chirurgie), Dr. von Hauner'sche Kinderklinik
 der Universität München (Pädiatrie), Royal
 Hampshire County Hospital Winchester (Pädia-
 trie), Städtisches Krankenhaus München-Neuper-
 lach (Innere Medizin - Kardiologie)
- 1986 Drittes Staatsexamen
- 02.12.1986 Erteilung der Approbation
- 01.04.1987 Assistenzärztin bei Dr. Langhof im Kinder-
 sanatorium Schönsicht Berchtesgaden, Kurklinik
 für Kinder und Jugendliche;
 Erstes Weiterbildungsjahr zur Ärztin für
 Kinderheilkunde.

München, den 01.04.1988

